

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS EPILÉPTICOS

REFERENCIA CRUZADA CON APLICACIONES RELACIONADAS

Esta solicitud pide el beneficio y la prioridad de la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 62/373,589, presentada el 11 de agosto de 2016 y la Solicitud Provisional de EE.UU. No. 62/490,293, presentada el 26 de abril de 2017, las cuales se incorporan en el presente documento como referencia en sus respectivas integridades.

CAMPO TÉCNICO

Métodos de uso de moduladores alostéricos y/o gaboxadol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el tratamiento de trastornos epilépticos en un sujeto que lo necesita.

ANTECEDENTES

Los moduladores alostéricos, como los neuroesteroides (*por ejemplo*, ganaxolona, alopregnanolona), benzodiazapinas (*por ejemplo*, diazepam) y abridores del canal de potasio (*por ejemplo*, ritigabina) se han usado en el tratamiento de epilepsia. Sin embargo, el tratamiento con estos agentes generalmente se limita a pacientes que no responden a los medicamentos tradicionales. Por ejemplo, actualmente alopregnanolona está en desarrollo para el tratamiento de estado de súper mal epiléptico. Adicionalmente, diazepam actualmente se comercializa (Diastat®) para el uso en situaciones de emergencia para detener convulsiones repetitivas en personas que toman otros medicamentos para tratar la epilepsia.

Gaboxadol (4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo [5,4-c] piridina-3-ol) (THIP)) se describe en la Patente EP No. 0000338, en la Patente EP No. 0840601, y en las Patentes de EE.UU. Nos. 4,278,676, 4,362,731, 4,353,910 y WO 2005/094820. Gaboxadol es un agonista selectivo de receptor GABA_A con preferencia de subunidad δ que contenga receptores GABA_A. A principios de la década de 1980, gaboxadol fue sujeto de una serie de estudios piloto para probar su eficacia como analgésico y ansiolítico, así como para el tratamiento de discinesia tardía, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y espasticidad. En la década de 1990, gaboxadol pasó a la última etapa de desarrollo para el tratamiento de insomnio pero falló debido a efectos significativos en la conciliación del sueño y mantenimiento del sueño en un estudio de eficacia de tres meses. Adicionalmente, los pacientes con historial de abuso de drogas que recibieron gaboxadol experimentaron un fuerte aumento en eventos

psiquiátricos adversos. Como resultado de estos resultados negativos, se concluyó el desarrollo de gaboxadol.

Las formas de dosis parenterales son para administrarse como inyección o infusión. Los tipos de inyección comunes son intravenosos (en la vena), subcutáneos (bajo la piel) e intramusculares (en el músculo). Las infusiones generalmente se administran por vía intravenosa. Las fórmulas parenterales a menudo incluyen excipientes para reforzar o mantener la solubilidad (solubilizante) y/o la estabilidad (amortiguadores, antioxidantes, agentes quelantes, crío y lioprotectores) del ingrediente activo. Los excipientes también son importantes en las fórmulas parenterales para garantizar la seguridad (conservantes antimicrobianos), minimizar el dolor y la irritación después de la inyección (agentes de tonicidad) y controlar o prolongar la administración del fármaco (polímeros). Sin embargo, los excipientes también pueden producir efectos negativos como pérdida de solubilidad, actividad, y/o estabilidad del fármaco.

Sigue habiendo una necesidad en el arte de métodos seguros y efectivos, y composiciones farmacéuticas que provean tratamiento epiléptico. Por lo tanto, esta información provee composiciones y métodos farmacéuticos que se pueden usar en aplicaciones de trastornos epilépticos, como el estado epiléptico.

RESUMEN

Se proveen métodos para el tratamiento de trastornos epilépticos, incluyendo epilepsia, epilepsia con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Ohtahara, síndrome de Rasmussen, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS, por sus siglas en inglés), síndrome de Rett, trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil, temblor esencial, síndrome de Dravet, síndrome de Doose, convulsiones agudas repetitivas, epilepsia rolándica benigna, estado epiléptico, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario (SRSE, por sus siglas en inglés), epilepsia PCDH19 pediátrica, aumento de actividad de convulsiones o aparición de convulsiones (mayor actividad de convulsiones, también llamadas convulsiones en serie o repetitivas) y trastornos relacionados con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando al paciente que lo necesita una composición farmacéutica que contenga un modulador alostérico. Los moduladores alostéricos incluyen uno o más de los neuroesteroides, benzodiazapinas y abridores del canal de potasio. En modalidades, se proveen métodos para tratar trastornos epilépticos que incluyen administrar a un paciente que

lo necesita una composición farmacéutica que incluye un modulador alostérico en combinación con gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las fórmulas parenterales de gaboxadol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se proveen en el presente documento. Se proveen los métodos para tratar trastornos epilépticos, incluyendo estado epiléptico, con fórmulas parenterales de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, las fórmulas parenterales, incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto o en combinación con un modulador alostérico, se administraron a un paciente que lo necesita para tratar un trastorno epiléptico.

En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de trastornos epilépticos, incluyendo estado epiléptico, epilepsia rolándica benigna (BRE), epilepsia infantil intratable (ICE, por sus siglas en inglés), epilepsia de ausencia infantil (CAE), epilepsia mioclónica juvenil (JME, por sus siglas en inglés), espasmos infantiles (o síndrome de West), síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un modulador alostérico ya sea solo o en combinación con gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de trastornos epilépticos, incluyendo estado epiléptico, epilepsia rolándica benigna (BRE), epilepsia infantil intratable (ICE), epilepsia de ausencia infantil (CAE), epilepsia mioclónica juvenil (JME), espasmos infantiles (o síndrome de West), síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o en combinación de un modulador alostérico.

En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de trastornos epilépticos caracterizados como un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a). Los trastornos relacionados con Scn1a incluyen epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, convulsiones infantiles parciales intratables, epilepsia mioclónica-astática, epilepsia mioclónica severa en la infancia, convulsiones febriles simples, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), espasmos infantiles y encefalopatía y convulsiones relacionadas con vacunas. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica de un modulador alostérico. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de un trastorno

relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un modulador alostérico en combinación con gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un modulador alostérico. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando a un paciente que lo necesita una fórmula parenteral que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, se proveen métodos para el tratamiento de un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1a) administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un modulador alostérico en combinación con una fórmula parenteral que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En modalidades, se puede administrar a un paciente que lo necesita una combinación de moduladores alostéricos, *por ejemplo*, un neuroesteroide, benzodiazapina o abridor del canal de potasio. En modalidades, se puede administrar a un paciente que lo necesita una combinación de uno o más moduladores alostéricos y gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS IMÁGENES

La FIG. 1 muestra tanto la solubilidad de gaboxadol teórica y medida a diferentes valores de pH.

La FIG. 2 es un esquema que representa un cronograma de un estudio de evaluación de la capacidad de alopregnanolona, ganaxolona y gaboxadol para el estado epiléptico resistente a benzodiazepina de bloque en ratas.

La FIG. 3 es una gráfica que representa el porcentaje protegido frente a la dosis con respecto a alopregnanolona, ganaxolona o gaboxadol.

La FIG. 4 es una gráfica de barras que representa los resultados de supervivencia de 24 horas con base en la dosis con respecto a alopregnanolona, ganaxolona o gaboxadol.

La FIG. 5 es una gráfica de barras que muestra el número de convulsiones observadas frente a la dosis de alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol.

La FIG. 6A es una gráfica de barras que muestra cambios del peso corporal 24 horas después del estado epiléptico como una función de porcentaje de pérdida frente a la dosis.

5 La FIG. 6B es una gráfica de barras que muestra la pérdida de peso corporal en 24 horas para grupos de dosis de 0.5 mg/kg.

La FIG. 7 es un esquema que representa un cronograma del prospecto de un estudio de evaluación de la capacidad de alopregnanolona, ganaxolona y gaboxadol el estado epiléptico resistente a benzodiazepina de bloque en ratas.

10

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente se describen métodos para tratar trastornos epilépticos, incluyendo epilepsia, epilepsia con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Ohtahara, síndrome de Rasmussen, espasmos infantiles (o síndrome de West), síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), síndrome de Rett, síndrome de Dravet, síndrome de Doose, trastorno CDKL5, epilepsia infantil intratable (ICE), epilepsia infantil de ausencia infantil (CAE), epilepsia mioclónica juvenil (JME), temblor esencial, convulsiones repetitivas agudas, epilepsia rolándica benigna, estado epiléptico, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario (SRSE), epilepsia pediátrica PCDH19, aumento de la actividad de convulsiones o inicio de convulsiones (aumento de actividad de convulsiones; también llamadas convulsiones en serie o repetitivas). Las composiciones y métodos descritos en el presente se pueden usar para tratar trastornos epilépticos caracterizados como un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1A). Por ejemplo, los trastornos relacionados con Scn1A incluyen epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, convulsiones infantiles parciales intratables, epilepsia mioclónica-astática, epilepsia mioclónica severa en la infancia, convulsiones febriles simples, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), espasmos infantiles y encefalopatía y convulsiones relacionadas con vacunas. Las composiciones y métodos descritos en el presente incluyen moduladores alostéricos y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico puede incluir administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye un

modulador alostérico. En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico puede incluir administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico puede incluir administrar a un paciente que lo necesita gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un modulador alostérico. En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico puede incluir administrar a un paciente que lo necesita una fórmula farmacéutica parenteral que incluye un modulador alostérico. En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico puede incluir administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica parenteral que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico puede incluir administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica parenteral que incluye un modulador alostérico y gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Muchos productos farmacéuticos se administran en una dosis fija, a intervalos regulares, para lograr la eficacia terapéutica. La duración de la acción se refleja mediante la media vida del plasma del producto. Dado que la eficacia a menudo depende de la exposición suficiente en el sistema nervioso central, la administración de fármacos CNS con media vida corta pueden requerir dosis de mantenimiento frecuentes. Favorablemente divulgados en el presente documento son los métodos para tratar trastornos epilépticos mediante la administración de un modulador alostérico. Por ejemplo, en modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2000 mg de un modulador alostérico donde la composición provee mejora durante más de 6 horas después de administrarse al paciente. Favorablemente divulgados en el presente documento son los métodos para tratar trastornos epilépticos mediante la administración de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 75 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la composición provee mejora durante más de 6 horas después de administrarse al paciente.

En modalidades, los métodos para tratar un trastorno epiléptico pueden incluir administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye de

aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 50 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, los métodos para tratar un trastorno epiléptico pueden incluir administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 30 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Por ejemplo, las dosis pueden incluir cantidades de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente, *por ejemplo*, 0.05 mg a 50 mg, 1 mg a 30 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 0.01 mg a 10 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.1 mg a 30 mg, 0.15 mg a 12.5 mg, o 0.2 mg a 10 mg, con dosis de 0.05 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.5 mg, 1.0 mg, 1.75 mg, 2 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3 mg, 3.5 mg, 3.75 mg, 4 mg, 4.5 mg, 4.75 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg y 30 mg siendo ejemplos específicos de dosis.

Típicamente, las dosis de gaboxadol una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran una o dos veces al día a un paciente que lo necesita. Los métodos y composiciones descritos en el presente pueden proveer una frecuencia de dosis reducida y eventos adversos y/o mayor eficacia. En modalidades, la dosis es de aproximadamente, *por ejemplo*, 0.05-30 mg/día, 0.1-20 mg/día o 0.2-15 mg/día, o 0.5-10 mg/día, o 0.75-5 mg/día, *por ejemplo* 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.5 mg/día, 0.75 mg/día, 1 mg/día, 1.5 mg/día, 2 mg/día, 3 mg/día, 4 mg/día, 5 mg/día, 6 mg/día, 7 mg/día, 8 mg/día, 9 mg/día, 10 mg/día, 11 mg/día, 12 mg/día, 13 mg/día, 14 mg/día, 15 mg/día, 16 mg/día, 17 mg/día, 18 mg/día, 19 mg/día, 20 mg/día, 21 mg/día, 22 mg/día, 23 mg/día, 24 mg/día, 25 mg/día, 26 mg/día, 27 mg/día, 28 mg/día, 29 mg/día, o 30 mg/día. En modalidades, gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado o análogo del mismo se administra en dosis de 0.2 mg a 1 mg en bebés o 1-20 mg en adultos, una vez al día.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen 0.1 mg a 25 mg, 0.1 mg a 20 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.5 mg a 25 mg, 0.5 mg a 20 mg, 0.5 a 15 mg, 1 mg a 25 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1.5 mg a 25 mg, 1.5 mg a 20 mg, 1.5 mg a 15 mg, 2 mg a 25 mg, 2 mg a 20 mg, 2 mg a 15 mg, 2.5 mg a 25 mg, 2.5 mg a 20 mg, 2.5 mg a 15 mg, 3 mg a 25 mg, 3 mg a 20 mg, 3 mg a 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

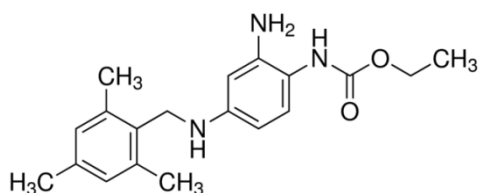
En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen 5 mg a 20 mg, 5 mg a 10 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a 18 mg o 18 mg a 20 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o cantidades múltiples de dichas dosis. En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En modalidades, la cantidad total de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o gaboxadol administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 50 mg. En modalidades, la cantidad total de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o gaboxadol administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 20 mg. En modalidades, la cantidad total de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o gaboxadol administrado a un sujeto en un período de 24 horas es 5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg. En modalidades, la cantidad total de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 50 mg. En modalidades, el sujeto puede iniciar con una dosis baja y la dosis se puede ir aumentando. De esta manera, se puede determinar si el fármaco es bien tolerado en el sujeto. Las dosis pueden ser más bajas para niños que para adultos. En modalidades, una dosis de gaboxadol para niños puede ser de 0.1 mg/kg a 1 mg/kg.

Los moduladores alostéricos pueden incluir un neuroesteroide, *por ejemplo*, ganaxolona o alopregnanolona, una benzodiazepina, *por ejemplo*, midazolam, clobazam, clonazepam, diazepam, lorazepam, flurazepam, lorazepam etc., o un abridor del canal de potasio, *por ejemplo*, retigabina o flupirtina.

En modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico al administrar ganaxolona a un paciente que lo necesita. En modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico al administrar alopregnanolona a un paciente que lo necesita. En modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico al administrar un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

En modalidades, un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en dosis de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 30

mg/kg de peso corporal de un paciente que lo necesita, *por ejemplo*, de aproximadamente 0.01 mg/kg a 20 mg/kg por lo menos una vez al día. Por ejemplo, las dosis pueden incluir cantidades de un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente, *por ejemplo*, 1 mg a 30 mg, 1 mg a 25 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 10 mg, 0.01 mg a 10 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.15 mg a 12.5 mg, o 0.1 mg a 10 mg, o 0.2 mg a 10 mg, con dosis de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.5 mg, 1.0 mg, 1.75 mg, 2 mg, 2.5 mg, 2.75 mg, 3 mg, 3.5 mg, 3.75 mg, 4 mg, 4.5 mg, 4.75 mg, 5 mg, 5.5 mg, 6 mg, 6.5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 8 mg, 8.5 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg y 30 mg siendo ejemplos específicos de dosis. Por ejemplo, las dosis pueden incluir cantidades de un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intervalo de aproximadamente, *por ejemplo*, 50 mg a 75 mg, 75 mg a 100 mg, 100 mg a 125 mg, 125 mg a 150 mg, 150 mg a 175 mg, 175 mg a 200 mg, 200 mg a 225 mg, 225 mg a 250 mg, 250 mg a 275 mg, 275 mg a 300 mg, 300 mg a 325 mg, 325 mg a 350 mg, 350 mg a 375 mg, 375 mg a 400 mg, 400 mg a 425 mg, 425 mg a 450 mg, 450 mg a 475 mg, 475 mg a 500 mg, 500 mg a 525 mg, 525 mg a 550 mg, 550 mg a 575 mg, 575 mg a 600 mg, 600 mg a 625 mg, 625 mg a 650 mg, 650 mg a 675 mg, 675 mg a 700 mg, 700 mg a 725 mg, 725 mg a 750 mg, 750 mg a 775 mg, 775 mg a 800 mg, 800 mg a 825 mg, 825 mg a 850 mg, 850 mg a 875 mg, 875 mg a 900 mg, 900 mg a 925 mg, 925 mg a 950 mg, 950 mg a 975 mg, 975 mg a 1000 mg, 1000 mg a 1025 mg, 1025 mg a 1050 mg, 1050 mg a 1075 mg, 1075 mg a 1100 mg, 1100 mg a 1125 mg, 1125 mg a 1150 mg, 1150 mg a 1175 mg, 1175 mg a 1200 mg, 1200 mg a 1225 mg, 1225 mg a 1250 mg, 1250 mg a 1275 mg, 1275 mg a 1300 mg, 1300 mg a 1325 mg, 1325 mg a 1350 mg, 1350 mg a 1375 mg, 1375 mg a 1400 mg, 1400 mg a 1425 mg, 1425 mg a 1450 mg, 1450 mg a 1475 mg, 1475 mg a 1500 mg, 1500 mg a 1525 mg, 1525 mg a 1550 mg, 1550 mg a 1575 mg, 1575 mg a 1600 mg, 1600 mg a 1625 mg, 1625 mg a 1650 mg, 1650 mg a 1675 mg, 1675 mg a 1700 mg, 1700 mg a 1725 mg, 1725 mg a 1750 mg, 1750 mg a 1775 mg, 1775 mg a 1800 mg, 1800 mg a 1825 mg, 1825 mg a 1850 mg, 1850 mg a 1875 mg, 1875 mg a 1900 mg, 1900 mg a 1925 mg, 1925 mg a 1950 mg, 1950 mg a 1975 mg, o 1975 mg a 2000 mg, de un modulador alostérico.

Por lo general, las dosis de un modulador alostérico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día a un paciente que lo necesita. En modalidades, los moduladores alostéricos se pueden administrar una vez a la semana. Los métodos y composiciones descritos en el

presente pueden proveer una frecuencia de dosis reducida y eventos adversos y/o mayor eficacia. En modalidades, la dosis de un modulador alostérico puede ser de aproximadamente, *por ejemplo*, 0.1-20 mg/día, o 0.2-15 mg/día, o 0.5-10 mg/día, o 0.75-5 mg/día, por ejemplo 0.2 mg/día, 0.5 mg/día, 0.75 mg/día, 1 mg/día, 1.5 mg/día, 2 mg/día, 3 mg/día, 4 mg/día, 5 mg/día, 6 mg/día, 7 mg/día, 8 mg/día, 9 mg/día, o 10 mg/día. En modalidades, se puede administrar a un paciente un modulador alostérico en una cantidad de, por ejemplo, 10 mg a 25 mg/día, 25 mg a 50mg/día, 50 mg a 75 mg/día, 75 mg a 100 mg/día, 100 mg a 125 mg/día, 125 mg a 150 mg/día, 150 mg a 175 mg/día, 175 mg a 200 mg/día, 200 mg a 225 mg/día, 225 mg a 250 mg/día, 250 mg a 275 mg/día, 275 mg a 300 mg/día, 300 mg a 325 mg/día, 325 mg a 350 mg/día, 350 mg a 375 mg/día, 375 mg a 400 mg/día, 400 mg a 425 mg/día, 425 mg a 450 mg/día, 450 mg a 475 mg/día, 475 mg a 500 mg/día, 500 mg a 525 mg/día, 525 mg a 550 mg/día, 550 mg a 575 mg/día, 575 mg a 600 mg/día, 600 mg a 625 mg/día, 625 mg a 650 mg/día, 650 mg a 675 mg/día, 675 mg a 700 mg/día, 700 mg a 725 mg/día, 725 mg a 750 mg/día, 750 mg a 775 mg/día, 775 mg a 800 mg/día, 800 mg a 825 mg/día, 825 mg a 850 mg/día, 850 mg a 875 mg/día, 875 mg a 900 mg/día, 900 mg a 925 mg/día, 925 mg a 950 mg/día, 950 mg a 975 mg/día, 975 mg a 1000 mg/día, 1000 mg a 1025 mg/día, 1025 mg a 1050 mg/día, 1050 mg a 1075 mg/día, 1075 mg a 1100 mg/día, 1100 mg a 1125 mg/día, 1125 mg a 1150 mg/día, 1150 mg a 1175 mg/día, 1175 mg a 1200 mg/día, 1200 mg a 1225 mg/día, 1225 mg a 1250 mg/día, 1250 mg a 1275 mg/día, 1275 mg a 1300 mg/día, 1300 mg a 1325 mg/día, 1325 mg a 1350 mg/día, 1350 mg a 1375 mg/día, 1375 mg a 1400 mg/día, 1400 mg a 1425 mg/día, 1425 mg a 1450 mg/día, 1450 mg a 1475 mg/día, 1475 mg a 1500 mg/día, 1500 mg a 1525 mg/día, 1525 mg a 1550 mg/día, 1550 mg a 1575 mg/día, 1575 mg a 1600 mg/día, 1600 mg a 1625 mg/día, 1625 mg a 1650 mg/día, 1650 mg a 1675 mg/día, 1675 mg a 1700 mg/día, 1700 mg a 1725 mg/día, 1725 mg a 1750 mg/día, 1750 mg a 1775 mg/día, 1775 mg a 1800 mg/día, 1800 mg a 1825 mg/día, 1825 mg a 1850 mg/día, 1850 mg a 1875 mg/día, 1875 mg a 1900 mg/día, 1900 mg a 1925 mg/día, 1925 mg a 1950 mg/día, 1950 mg a 1975 mg/día, o 1975 mg a 2000 mg/día. En modalidades, un modulador alostérico, o un derivado o análogo del mismo, se puede administrar en dosis de 0.2 mg a 1 mg en bebés o 1-20 mg en adultos, una vez al día.

En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico como estado epiléptico incluye administrar ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita. Se puede administrar ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en dosis de 10 mg/kg a 40 mg/kg, por ejemplo, 11 mg/kg a 39 mg/kg, 12 mg/kg a 38 mg/kg, 13 mg/kg a 37 mg/kg, 14 mg/kg a 36 mg/kg, 15 mg/kg a 35 mg/kg, 16

mg/kg a 34 mg/kg, 17 mg/kg a 33 mg/kg, 18 mg/kg a 32 mg/kg, 19 mg/kg a 31 mg/kg, 20 mg/kg a 30 mg/kg, 21 mg/kg a 29 mg/kg, 22 mg/kg a 28 mg/kg, 23 mg/kg a 27 mg/kg, o 24 mg/kg a 26 mg/kg. En modalidades, las dosis de ganaxolona pueden ser, por ejemplo, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, 625 mg, 650 mg, 675 mg, 700 mg, 725 mg, 750 mg, 775 mg, 800 mg, 825 mg, 850 mg, 875 mg, 900 mg, 925 mg, 950 mg, 975 mg, 1000 mg, 1225 mg, 1250 mg, 1275 mg, 1300 mg, 1325 mg, 1350 mg, 1375 mg, 1400 mg, 1425 mg, 1450 mg, 1475 mg, 1500 mg, 1525 mg, 1550 mg, 1575 mg, 1600 mg, 1625 mg, 1650 mg, 1675 mg, 1700 mg, 1725 mg, 1750 mg, 1775 mg, 1800 mg, 1825 mg, 1850 mg, 1875 mg, 1900 mg, 1925 mg, 1950 mg, 1975 mg, o 2000 mg.

Se puede administrar ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En modalidades, ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar una vez a la semana. En modalidades, ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar parenteralmente lo más pronto posible después de que se presenten convulsiones. En modalidades, ganaxolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar parenteralmente en dosis escalonadas lo más pronto posible después de que se presenten convulsiones.

En modalidades, un método para tratar un trastorno epiléptico como estado epiléptico incluye administrar alopregnanolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesita. Alopregnanolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar en intervalos de dosis, por ejemplo, de 0.01 mg/kg a 20 mg/kg, 0.02 mg/kg a 19 mg/kg, 0.03 mg/kg a 18 mg/kg, 0.04 mg/kg a 17 mg/kg, 0.05 mg/kg a 16 mg/kg, 0.06 mg/kg a 15 mg/kg, 0.07 mg/kg a 14 mg/kg, 0.08 mg/kg a 14 mg/kg, 0.09 mg/kg a 13 mg/kg, 0.1 mg/kg a 12 mg/kg, 0.2 mg/kg a 11 mg/kg, 0.3 mg/kg a 10 mg/kg, 0.4 mg/kg a 9 mg/kg, 0.5 mg/kg a 8 mg/kg, 0.6 mg/kg a 7 mg/kg, 0.7 mg/kg a 6 mg/kg, 0.8 mg/kg a 5 mg/kg, 0.9 mg/kg a 4 mg/kg, o 1 mg/kg a 3 mg/kg. En modalidades, las dosis de alopregnanolona pueden ser de, por ejemplo, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, o 20 mg.

Se puede administrar alopregnanolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día. En modalidades, alopregnanolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede

administrar una vez a la semana. En modalidades, alopregnanolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar parenteralmente lo más pronto posible después de que se presenten convulsiones. En modalidades, alopregnanolona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar parenteralmente en dosis escalonadas lo más pronto posible después de que se presenten convulsiones.

Se proveen los métodos para tratar trastornos epilépticos al administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o en combinación con un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado o análogo, o una combinación de esto. Se proveen los métodos para tratar trastornos epilépticos al administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad efectiva de un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado o análogo, o una combinación de esto, ya sea solo o en combinación con gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una cantidad efectiva o terapéuticamente efectiva puede ser una dosis suficiente para tratar, inhibir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno epiléptico como reducir la frecuencia o gravedad de las convulsiones, reducir las anormalidades de comportamiento (o de otra manera, mejorar el comportamiento); o proveer un efecto farmacológico y/o psicológico deseado, por ejemplo, reducir, inhibir o invertir uno o más de los mecanismos patofisiológicos subyacentes de la disfunción neurológica, aumentando los niveles o señalizaciones de dopamina, o una combinación de esto. La dosis precisa variará de acuerdo a una variedad de factores como variables dependientes del sujeto (*por ejemplo*, edad, salud del sistema inmunitario, síntomas clínicos, etc.). En modalidades, un sujeto puede empezar con una dosis baja y luego aumentar gradualmente la dosis. De esta manera, se puede determinar si el fármaco es bien tolerado en el sujeto. Las dosis pueden ser más bajas para niños que para adultos.

En modalidades, los métodos descritos en el presente son efectivos para reducir, retrasar o prevenir un síntoma clínico u otros síntomas de un trastorno epiléptico, como convulsiones repetitivas agudas. Por ejemplo, el efecto de un gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado o análogo de esto, en un síntoma particular, farmacológico, o indicador fisiológico se puede comparar con un sujeto no tratado, o la condición del sujeto antes del tratamiento. En modalidades, el síntoma, indicador farmacológico y/o fisiológico se mide en un sujeto antes del tratamiento, y nuevamente una y más veces después de iniciar el tratamiento. En modalidades, el control es un nivel de

referencia, o promedio determinado con base en la medición del síntoma, indicador farmacológico o fisiológico en uno o más sujetos que no tienen la enfermedad o condición que se ha de tratar (*por ejemplo*, sujetos sanos). En modalidades, el efecto del tratamiento se compara con un tratamiento convencional que se conoce en el arte.

5 En modalidades, las composiciones y métodos de tratamiento se proveen con dosis bajas de gaboxadol y/o un modulador alostérico de manera que se provee al paciente uno o más efectos benéficos relacionados con un trastorno epiléptico, como menor actividad de convulsiones, menor fatiga, mejor estado de ánimo, mejor concentración, mejor control del comportamiento y/o mejor habilidad cognitiva. En el presente documento se proveen
10 regímenes de dosis que permiten el tratamiento efectivo de un trastorno epiléptico con efectos secundarios potencialmente limitados o sustancialmente reducidos, *por ejemplo*, convulsiones y/o interrupción del sueño. Por consiguiente, los métodos descritos en el presente pueden proveer tratamiento de un trastorno epiléptico que se pueden considerar sorprendentes e inesperados. Por ejemplo, se proveen métodos en el presente para tratar trastornos epilépticos
15 en un paciente que lo necesita que no pueden causar interrupción del sueño. En modalidades, los métodos descritos en el presente pueden ofrecer un tratamiento efectivo de un trastorno epiléptico sin interrumpir el sueño de ondas lentas. En modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico sin causar insomnio ni dificultad para conciliar el sueño.

En modalidades, los métodos descritos en el presente se pueden usar para tratar
20 trastornos epilépticos, incluyendo convulsiones repetitivas agudas, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y síndrome de Dravet. En modalidades, los métodos incluyen el tratamiento de convulsiones repetitivas agudas.

En modalidades, los métodos descritos en el presente se pueden usar para tratar trastornos epilépticos, incluyendo epilepsia rolándica benigna (BRE), epilepsia infantil
25 intratable (ICE), epilepsia de ausencia infantil (CAE), epilepsia mioclónica juvenil (JME), espasmos infantiles (o síndrome de West), epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+) y síndrome de Lennox-Gastaut (LGS).

En modalidades, los métodos descritos en el presente se pueden usar para tratar un trastorno relacionado con subunidad alfa tipo 1 de proteína del canal de sodio (Scn1A). Por
30 ejemplo, los trastornos relacionados con Scn1A incluyen epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, convulsiones infantiles parciales intratables, epilepsia mioclónica-astática, epilepsia mioclónica severa en la infancia, convulsiones febriles simples, síndrome de Dravet,

síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), espasmos infantiles y encefalopatía y convulsiones relacionadas con vacunas.

Los métodos descritos en el presente también pueden ser efectivos en sujetos que experimentan convulsiones intratables, estado epiléptico, convulsiones acinéticas, convulsiones mioclónicas, convulsiones de ausencia o epilepsia mioclónica severa en la infancia (SMEI). En modalidades, los trastornos se caracterizan por convulsiones intratables. Las convulsiones intratables (también llamadas convulsiones “incontroladas” o “refractarias”) son convulsiones que no se pueden controlar con tratamientos convencionales. Por ejemplo, el sujeto puede tener epilepsia intratable y otro trastorno caracterizado por convulsiones intratables, o un trastorno caracterizado por estado epiléptico. El estado epiléptico es una condición en la cual las convulsiones son continuas sin recuperación del estado de conciencia entre una y otra. Por consiguiente, en modalidades, los métodos informados se utilizan para tratar a sujetos que de otra manera serían resistentes a una o más terapias convencionales.

Los métodos descritos en el presente pueden ser particularmente útiles para tratar a niños y bebés, y para tratar trastornos que aparecen durante la infancia o la niñez. En modalidades, el sujeto del método informado es un recién nacido, un bebé, un niño pequeño, un niño de edad preescolar, un niño de edad escolar, un pre-adolescente o un adolescente. En modalidades, el sujeto tiene 18 años o menos, 12 años o menos, 10 años o menos 8 años o menos, 6 años o menos, 4 años o menos, 2 años o menos, 1 año o menos. En modalidades, el sujeto es un adulto mayor de dieciocho años.

En modalidades, los trastornos epilépticos se caracterizan por convulsiones relacionadas con epilepsia. En modalidades, las convulsiones son convulsiones no epilépticas (NES, por sus siglas en inglés) o convulsiones disociativas que se distinguen de la epilepsia. Las convulsiones no epilépticas incluyen convulsiones orgánicas no epilépticas y convulsiones psicogénicas.

La epilepsia es un trastorno neurológico que ocurre cuando se interrumpe la actividad celular en los nervios del cerebro, causando convulsiones o períodos de comportamiento inusual, sensaciones y algunas veces pérdida del conocimiento. Se puede decir que un sujeto tiene epilepsia cuando tiene dos convulsiones sin una causa obvia. La epilepsia puede ocurrir tanto en adultos como en niños y se puede relacionar con un síndrome específico. Por consiguiente, en modalidades, el sujeto tiene un síndrome de epilepsia de la niñez como epilepsia rolándica benigna (BRE), epilepsia de ausencia infantil (CAE), epilepsia mioclónica

juvenil (JME), espasmos infantiles (o síndrome de West), síndrome de Dravet o síndrome de Lennox-Gastaut (LGS).

En modalidades, el sujeto no experimenta convulsiones diagnosticables, pero presenta descargas eléctricas subclínicas, lo cual se refiere a una alta velocidad de actividad similar a convulsiones cuando se miden las ondas del cerebro con un electroencefalograma. Los síndromes epilépticos relacionados con descargas similares a convulsiones incluyen el síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Dravet y actividad continua de pico de onda durante el sueño de ondas lentas.

En modalidades, los trastornos epilépticos tratados por los métodos y composiciones descritos en el presente incluyen trastornos de convulsiones relacionados con Scn1A. Los trastornos de convulsiones relacionados con Scn1A incluyen convulsiones febriles simples (FS) y epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+) desde el extremo leve hasta síndrome de Dravet y epilepsia infantil intratable con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas (ICE-GTC) en el extremo severo. Los trastornos específicos relacionados con Scn1A incluyen, entre otros, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, epilepsia infantil intratable con convulsiones tónicas y clónicas generalizadas, convulsiones infantiles parciales intratables, epilepsia mioclónica-astática, epilepsia mioclónica severa en la infancia, convulsiones febriles simples, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), espasmos infantiles y encefalopatía y convulsiones relacionadas con vacunas.

En modalidades, el sujeto tiene una discapacidad epiléptica intelectual (IDD, por sus siglas en inglés) como trastornos del espectro de autismo (ASD, por sus siglas en inglés). En modalidades, el sujeto del método informado tiene epilepsia y un trastorno IDD o ASD. IDD y ASD comunes que son comórbidos con convulsiones y epilepsia incluyen, sin limitaciones, síndrome X frágil (FXS, por sus siglas en inglés), síndrome de Rett (RTT, por sus siglas en inglés), síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi, síndrome velocardiofacial, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, mutaciones neuroliginas e “interneuronopatías” resultantes de homeobox relacionado con aristaless, enlace X (ARX) y mutaciones genéticas de nueropilina 2 (NRP2).

También se proveen en el presente métodos y composiciones para tratar trastornos epilépticos co-administrando a un paciente que lo necesita un modulador alostérico y gaboxadol, un derivado de esto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, los métodos y composiciones descritos en el presente incluyen una forma de dosis, incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un modulador alostérico. En modalidades, los métodos y composiciones descritos en el presente

incluyen una forma de dosis, incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una forma de dosis separada, incluyendo un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se puede proveer gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como una sal ácida por adición, un hidrato de ion zwitter, anhidrato de ion zwitter, clorhidrato o sal de bromhidrato, o en forma de monohidrato de ion zwitter. Las sales ácidas por adición incluyen, sin limitaciones, sales ácidas de adición maleica, fumárica, benzoica, ascórbica, succínica, oxálica, bis-metilenesalicílica, metanesulfónica, etano-disulfónica, acética, propiónica, tartárica, salicílica, cítrica, glucónica, láctica, málica, mandélica, cinámica, aspártica, esteárica, palmítica, itacónica, glicólica, p-amino-benzoica, glutámica, sulfónica de benceno o acética de teofilina, así como 8-haloteofinilos, por ejemplo 8-bromo-teofilina. En otras modalidades adecuadas, se pueden usar sales de adición de ácido inorgánico, incluyendo, sin limitaciones, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico o nítrico.

En modalidades se provee gaboxadol como monohidrato de gaboxadol. Un experto en el arte entenderá fácilmente que las cantidades del ingrediente activo en una composición farmacéutica dependen de la forma de gaboxadol provisto. Por ejemplo, composiciones farmacéuticas de, incluyendo, 5.0, 10.0 o 15.0 mg de gaboxadol corresponden a 5.6, 11.3 o 16.9 mg de monohidrato de gaboxadol.

En modalidades, el gaboxadol es cristalino, como la sal cristalina de ácido clorhídrico, la sal cristalina de ácido bromhídrico o el monohidrato cristalino de iones zwitter. En modalidades se provee gaboxadol como un monohidrato cristalino.

Se ha demostrado la deuteración de la farmacéutica para mejorar la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés), la farmacodinámica (PD, por sus siglas en inglés) y perfiles de toxicidad, con algunas clases de fármacos. Por consiguiente, se contempla el uso del gaboxadol enriquecido con deuterio y dentro del alcance de los métodos y composiciones descritos en el presente. El deuterio se puede incorporar en cualquier posición en lugar de hidrógeno sintético, en conformidad con los procedimientos sintéticos conocidos en el arte. Por ejemplo, el deuterio se puede incorporar a varias posiciones que tienen un protón intercambiable, como el amino N-H, a través del intercambio de equilibrio de protón-deuterio. Por tanto, el deuterio se puede incorporar selectiva o no selectivamente a través de métodos conocidos en el arte para proveer gaboxadol enriquecido con deuterio. Ver Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals 19(5) 689-702 (1982).

Las composiciones farmacéuticas en el presente documento se pueden proveer con perfiles de liberación inmediata, liberación retardada, liberación prolongada o liberación modificada. En modalidades, las composiciones farmacéuticas con diferentes perfiles de liberación del fármaco se pueden combinar para crear un perfil de liberación de dos fases o de tres fases. Por ejemplo, se pueden proveer composiciones farmacéuticas con un perfil de liberación inmediata y uno de liberación prolongada. En modalidades, se pueden proveer composiciones farmacéuticas con un perfil de liberación prolongada y uno de liberación retardada. Dicha composición se puede proveer como fórmulas pulsátiles, tabletas de capas múltiples o cápsulas que contienen tabletas, granos, gránulos, etc. Las composiciones se pueden preparar usando un “portador” farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y efectivos. El “portador” incluye todos los componentes presentes en la fórmula farmacéutica además del ingrediente o ingredientes activos. El término “portador” incluye, entre otros, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, rellenos y composiciones de recubrimiento.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente se administran una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día, o cada tercer día. En modalidades, se provee una composición farmacéutica descrita en el presente al paciente en la noche. En modalidades, se provee una composición farmacéutica descrita en el presente al paciente una vez en la noche y una vez en la mañana. En modalidades, se provee una composición farmacéutica descrita en el presente lo más pronto posible después de que ocurra una convulsión. En modalidades, se provee una composición farmacéutica descrita en el presente continuamente.

En modalidades, la cantidad total del modulador alostérico y/o gaboxadol administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 50 mg. En modalidades, la cantidad total del modulador alostérico y/o gaboxadol administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 20 mg. En modalidades, la cantidad total del modulador alostérico y/o gaboxadol administrado a un sujeto en un período de 24 horas es 5 mg, 10 mg o 15 mg. En modalidades, la cantidad total del modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 50 mg. En modalidades, el sujeto puede iniciar con una dosis baja y la dosis se puede ir aumentando. De esta manera, se puede determinar si el fármaco es bien tolerado en el sujeto. Las dosis pueden ser más bajas para niños que para adultos.

En modalidades, se proveen en el presente documento métodos para tratar un trastorno epiléptico, incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una composición

farmacéutica incluyendo un modulador alostérico y/o gaboxadol donde la composición provea mejora en por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico. En modalidades, se proveen métodos para tratar trastornos epilépticos al administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de modulador alostérico y/o gaboxadol, o una combinación de los mismos. Una cantidad efectiva o terapéuticamente efectiva puede ser una dosis suficiente para tratar, inhibir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno epiléptico como reducir la frecuencia o gravedad de las convulsiones, reducir las anormalidades de comportamiento (o de otra manera, mejorar el comportamiento); o proveer un efecto farmacológico y/o psicológico deseado, por ejemplo, reducir, inhibir o invertir uno o más de los mecanismos patofisiológicos subyacentes de la disfunción neurológica, aumentando los niveles o señalizaciones de dopamina, o una combinación de esto. La dosis precisa variará de acuerdo a una variedad de factores como variables dependientes del sujeto (*por ejemplo*, edad, salud del sistema inmunitario, síntomas clínicos, etc.).

En modalidades, los métodos descritos en el presente son efectivos para reducir, retrasar o prevenir uno o más síntomas clínicos de un trastorno epiléptico, como epilepsia o síndrome de Dravet. Por ejemplo, el efecto de una composición, incluyendo un modulador alostérico y/o gaboxadol en un síntoma particular, farmacológico, o indicador fisiológico se puede comparar con un sujeto no tratado, o la condición del sujeto antes del tratamiento. En modalidades, el síntoma, indicador farmacológico y/o fisiológico se mide en un sujeto antes del tratamiento, y nuevamente una y más veces después de iniciar el tratamiento. En modalidades, el control es un nivel de referencia, o promedio determinado con base en la medición del síntoma, indicador farmacológico o fisiológico en uno o más sujetos que no tienen la enfermedad o condición que se ha de tratar (*por ejemplo*, sujetos sanos). En modalidades, el efecto del tratamiento se compara con un tratamiento convencional que se conoce en el arte.

En modalidades, se proveen en el presente documento métodos para tratar un trastorno epiléptico, como estado epiléptico, incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica incluyendo un modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde la composición provea mejora en por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico. En modalidades, los métodos provistos también pueden sorprendentemente o inesperadamente reducir o prevenir convulsiones o síntomas de esto en un sujeto que lo necesita. En modalidades, los métodos provistos pueden reducir o prevenir uno o más tipos diferentes de convulsiones. En modalidades, los métodos provistos también pueden sorprendentemente o inesperadamente reducir o prevenir convulsiones o

síntomas de esto en un sujeto que lo necesita. En modalidades, los métodos provistos pueden reducir o prevenir uno o más tipos diferentes de convulsiones. En general, un ataque puede incluir convulsiones, movimientos repetitivos, sensaciones inusuales y una combinación de los mismos. Las convulsiones se pueden categorizar como convulsiones focales (también conocidas como convulsiones parciales) y convulsiones generalizadas. Las convulsiones focales afectan un solo lado del cerebro, mientras que las convulsiones generalizadas afectan ambos lados del cerebro. Tipos específicos de convulsiones focales incluyen convulsiones focales simples, convulsiones focales complejas y convulsiones secundariamente generalizadas. Las convulsiones focales simples se pueden restringir o centrar en un lóbulo particular (*por ejemplo*, lóbulo temporal, lóbulo frontal, lóbulo parietal, o lóbulo occipital). Las convulsiones focales complejas generalmente afectan una parte más grande de un hemisferio que las convulsiones focales simples, pero comúnmente se originan en el lóbulo temporal o en el lóbulo frontal. Cuando una convulsión focal se extiende de un lado (hemisferio) a ambos lados del cerebro, la convulsión se denomina como convulsión secundariamente generalizada. Tipos específicos de convulsiones generalizadas incluye ausencias (también conocidas como convulsiones petit mal), convulsiones tónicas, convulsiones atónicas, convulsiones mioclónicas, convulsiones tónicas-clónicas (también conocidas como convulsiones grand mal) y convulsiones clónicas.

En modalidades, los métodos descritos en el presente documento pueden reducir la frecuencia de las convulsiones, reducir la severidad de las convulsiones, cambiar el tipo de convulsiones (*por ejemplo*, de un tipo más severo a un tipo menos severo), o una combinación de los mismos en un sujeto después del tratamiento en comparación con la ausencia de tratamiento (*por ejemplo*, antes del tratamiento), o en comparación con el tratamiento con un tratamiento alternativo convencional.

En modalidades, en el presente documento se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico en el que se provee al paciente mejora de por lo menos un síntoma durante más de 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente. En modalidades, se provee la mejora de por lo menos un síntoma durante más de 6 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente en conformidad con la información presente. En modalidades, se provee la mejora de por lo menos un síntoma durante más de, *por ejemplo*, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas o 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente en conformidad con la información presente. En modalidades, se provee la mejora de por lo menos un síntoma durante por lo menos, *por ejemplo*, 8 horas, 10 horas, 12 horas,

15 horas, 18 horas, 20 horas o 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente en conformidad con la información presente. En modalidades, se provee la mejora de por lo menos un síntoma durante 12 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente en conformidad con la información presente.

5 En modalidades, en el presente se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar una composición del presente documento a un paciente que lo necesita donde la composición provea mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente.

10 En modalidades, en el presente documento se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico donde la cantidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en el paciente aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica es menos de aproximadamente el 75% de la dosis administrada. En modalidades, se proveen en el presente documento métodos donde la cantidad del modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el paciente aproximadamente, *por ejemplo*, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15
15 horas o 20 horas después de la administración de la composición farmacéutica es menos de aproximadamente el 75%.

20 En modalidades, en el presente documento se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico donde la cantidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en el paciente aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica es menos de aproximadamente el 80% de la dosis administrada. En modalidades, se proveen en el presente métodos donde la cantidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en el paciente aproximadamente, *por ejemplo*, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 20 horas
25 después de la administración de la composición farmacéutica es menos de aproximadamente el 80% de la dosis administrada.

30 En modalidades, en el presente documento se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico donde la cantidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en el paciente aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica es entre aproximadamente el 65% a aproximadamente el 85% de la dosis administrada. En modalidades, la cantidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en el paciente después de aproximadamente, *por ejemplo*, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 20 horas

después de la administración de la composición farmacéutica es entre aproximadamente el 65% a aproximadamente el 85% de la dosis administrada.

En modalidades, se proveen en el presente métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, donde la composición provee un perfil de plasma *in vivo* con un C_{max} de menos de aproximadamente 500 ng/ml. En modalidades, la composición provee mejora durante más de 6 horas después de administrarla al paciente.

En modalidades, la composición provee un perfil de plasma *in vivo* con un C_{max} de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 450 ng/ml, 400 ng/ml, 350 ng/ml o 300 ng/ml y donde la composición provee mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente. En modalidades, la composición provee un perfil de plasma *in vivo* con un C_{max} de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 250 ng/ml, 200 ng/ml, 150 ng/ml o 100 ng/ml y donde la composición provee mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente.

En modalidades, se proveen en el presente métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica donde la composición provea un perfil de plasma constante *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente 900 ng•hr/ml. En modalidades, la composición provee mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente. En modalidades, las composiciones proveen un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de aproximadamente menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 850 ng•hr/ml, 800 ng•hr/ml, 750 ng•hr/ml o 700 ng•hr/ml y donde la composición provee mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente. En modalidades, la composición provee mejora de uno o más síntomas durante más de 6 horas después de la administración.

En modalidades, se proveen en el presente métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que incluye una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, donde la composición provee un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 650 ng•hr/ml, 600 ng•hr/ml, 550 ng•hr/ml, 500 ng•hr/ml o 450 ng•hr/ml. En modalidades, donde la composición provee un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 400 ng•hr/ml, 350 ng•hr/ml, 300 ng•hr/ml, 250 ng•hr/ml o 200 ng•hr/ml. En modalidades, donde la composición provee un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 150 ng•hr/ml, 100 ng•hr/ml, 75 ng•hr/ml, 250 ng•hr/ml o 50 ng•hr/ml. En modalidades, la

composición provee mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente después de la administración durante más de, *por ejemplo*, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas o 12 horas después de la administración de la composición al paciente.

En modalidades, se proveen en el presente métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una primera composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, la segunda composición farmacéutica provee un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ medio de por lo menos 20% menos que la primera composición farmacéutica.

En modalidades, se proveen en el presente métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una primera composición farmacéutica que incluye un modulador alostérico y una segunda composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, la segunda composición farmacéutica provee un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ medio de por lo menos 20% menos que la primera composición farmacéutica.

En modalidades, la primera y/o la segunda composición farmacéutica se administran una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día, o cada tercer día. En modalidades, la primera o la segunda composición farmacéutica se provee al paciente en la noche. En modalidades, la segunda composición farmacéutica incluye una cantidad de gaboxadol que es por lo menos un tercio de la cantidad del modulador alostérico de la primera composición farmacéutica. En modalidades, la segunda composición farmacéutica incluye una cantidad de gaboxadol que es por la mitad de la cantidad del modulador alostérico provisto en la primera composición farmacéutica.

En modalidades, la primera y/o la segunda composición farmacéutica se proveen al paciente una vez en la noche y una vez en la mañana. En modalidades, la cantidad total de modulador alostérico administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 2500 mg. En modalidades, la cantidad total de modulador alostérico administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg/kg a 35 mg/kg. En modalidades, la cantidad total de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrado a un sujeto en un período de 24 horas es de 1 mg a 75 mg. En modalidades, la cantidad total de la sustancia activa, *por ejemplo*, gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada a un sujeto en un período de 24 horas es menos de aproximadamente 75 mg, 50 mg, 25 mg, 20 mg, 10 mg o 5 mg. En modalidades, la cantidad total de la sustancia activa,

por ejemplo, gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada a un sujeto en un período de 24 horas es menos de 15 mg. En modalidades, la cantidad total de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, administrada a un sujeto en un período de 24 horas es menos de aproximadamente 2500 mg, 2250 mg, 2000 mg, 1750 mg, 1500 mg, 1250 mg, 1000 mg, 750 mg, 500 mg, 250 mg, 200 mg, 175 mg, 150 mg, 125 mg, 100 mg, 75 mg, 50 mg, 25 mg, 20 mg, 10 mg o 5 mg. En modalidades, la cantidad total de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, administrada a un sujeto en un período de 24 horas es menos de 15 mg.

En modalidades, la primera y/o la segunda composición farmacéutica se pueden proveer con perfiles de liberación inmediata, liberación retardada, liberación prolongada o liberación modificada. La primera y segunda composición farmacéutica se pueden proveer al mismo tiempo o por separado por un intervalo de tiempo, *por ejemplo*., 6 horas, 12 horas, etc. En modalidades, la primera y la segunda composición farmacéutica se pueden proveer con diferentes perfiles de liberación del fármaco para crear un perfil de liberación de dos fases.

Por ejemplo, la primera composición farmacéutica se puede proveer con un perfil de liberación inmediata y la segunda composición farmacéutica se puede proveer en un perfil de liberación prolongada. En modalidades, una o la primera y la segunda composición farmacéuticas se pueden proveer con un perfil de liberación prolongada o liberación retardada. Dichas composiciones se pueden proveedor como fórmulas pulsátiles, tabletas de capas múltiples o cápsulas que contengan tabletas, granos, gránulos, etc. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica es una composición de liberación inmediata. En modalidades, la segunda composición farmacéutica es una composición de liberación inmediata. En modalidades, la primera y la segunda composición farmacéutica se proveen como composiciones separadas de liberación inmediata, *por ejemplo*, tabletas o cápsulas. En modalidades, la primera y la segunda composición farmacéutica se proveen 12 horas aparte.

En modalidades, las composiciones descritas en el presente son adecuadas para la administración parenteral, incluyendo, *por ejemplo*, intramuscularmente (i.m.), intravenosamente (i.v.), subcutáneamente (s.c.), intraperitonealmente (i.p.) o intratecalmente (i.t.). Las composiciones parenterales deben ser estériles para su administración con inyección, infusión o implante en el cuerpo y pueden ser en recipientes de paquete o de dosis sencilla o dosis múltiples.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas líquidas para administración parenteral a un sujeto incluyen una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o

gaboxadol, a una concentración de aproximadamente 0.005 µg/ml a aproximadamente 500 µg/ml. En modalidades, la composición comprende una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, a una concentración de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.005 µg/ml a aproximadamente 250 µg/ml, de aproximadamente 0.005 µg/ml a aproximadamente 200 µg/ml, de aproximadamente 0.005 µg/ml a aproximadamente 150 µg/ml, de aproximadamente 0.005 µg/ml a aproximadamente 100 µg/ml, o de aproximadamente 0.005 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml.

En modalidades, las composiciones comprenden una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, a una concentración de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0.1 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 25 µg/ml, de aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml, de aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 5 µg/ml o de aproximadamente 0.05 µg/ml, de aproximadamente 1 µg/ml. En modalidades, la composición comprende una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, a una concentración de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 15 µg/ml, de aproximadamente 0.5 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml, de aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 7 µg/ml, de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml, de aproximadamente 0.05 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml o de aproximadamente 5 µg/ml, de aproximadamente 15 µg/ml. En modalidades, las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral se formulan como un volumen total de aproximadamente, *por ejemplo*, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml o 500 ml. En modalidades, las composiciones se contienen en una bolsa, una ampolla de vidrio, una ampolla de plástico o un frasco.

En modalidades, las composiciones para administración parenteral incluyen de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 100 mg de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol. En modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden aproximadamente, *por ejemplo*, 0.1 mg a 25 mg, 0.1 mg a 20 mg, 0.1 mg a 15 mg, 0.5 mg a 25 mg, 0.5 mg a 20 mg, 0.5 a 15 mg, 1 mg a 25 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1.5 mg a 25 mg, 1.5 mg a 20 mg, 1.5 mg a 15 mg, 2 mg a 25 mg, 2 mg a 20 mg, 2 mg a 15 mg, 2.5 mg a 25 mg, 2.5 mg a 20 mg, 2.5 mg a 15 mg, 3 mg a 25 mg, 3 mg a 20 mg, 3 mg a 15 mg de sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen aproximadamente, *por ejemplo*, 5 mg a 20 mg, 5 mg a 10 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a 18 mg o 18 mg a 20 mg de sustancia activa, *por*

ejemplo, modulador alostérico y/o gaboxadol. En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen aproximadamente, *por ejemplo*, 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg de sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o cantidades múltiples de dichas dosis. Las composiciones se contienen en una bolsa, una ampolla de vidrio, una ampolla de plástico o un frasco.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral a un sujeto incluyen una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, a una concentración de aproximadamente 0.005 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml. En modalidades, las composiciones incluyen una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, a una concentración de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0.1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, o de aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml. En modalidades, las composiciones incluyen una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, a una concentración de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.05 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, de aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 0.25 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml, de aproximadamente 0.5 mg/ml a aproximadamente 7 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml. En modalidades, las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral se formulan como un volumen total de aproximadamente, *por ejemplo*, 10 ml, 20 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml, 200 ml, 250 ml o 500 ml. En modalidades, las composiciones son paquetes que se almacenan en una bolsa, una ampolla de vidrio, una ampolla de plástico o un frasco.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas del presente documento incluyen una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, donde la sustancia activa está presente en una molaridad de menos de aproximadamente 1.0 M. En modalidades, la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, está presente en una molaridad de más de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.0001 M, aproximadamente 0.001 M, aproximadamente 0.01 M, aproximadamente 0.1 M, aproximadamente 0.2 M, superior a aproximadamente 0.5, de más de aproximadamente 1.0 M, superior a aproximadamente 1.2

M, superior a aproximadamente 1.5 M, superior a aproximadamente 1.75 M, superior a aproximadamente 2.0 M, o superior a aproximadamente 2.5 M. En modalidades, la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, está presente a una molaridad de entre, *por ejemplo*, aproximadamente 0.00001 M a aproximadamente 0.1 M, de

5 aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.1 M, de aproximadamente 0.1 M a aproximadamente 1.0 M, de aproximadamente 1.0 M a aproximadamente 5.0 M, o de aproximadamente 5.0 M a aproximadamente 10.0 M. En modalidades, la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, está presente a una molaridad de menos de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.01 M, aproximadamente 0.1 M, aproximadamente 1.0 M, 10 aproximadamente 5.0 M o aproximadamente 10.0 M

En modalidades, la solubilidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en la composición es de más de, *por ejemplo*, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 40 mg/ml, aproximadamente 50 15 mg/ml, aproximadamente 75 mg/ml, aproximadamente 100 mg/ml, aproximadamente 150 mg/ml, cuando se mide, por ejemplo en agua a 25° C.

En modalidades, la solubilidad de la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, en la composición es de entre, *por ejemplo*, aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 50 20 mg/ml, de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml o de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 45 mg/ml, cuando se mide, por ejemplo en agua a 25° C.

En modalidades, una composición farmacéutica para administración parenteral que se 25 provee en el presente es una composición farmacéutica estable por lo menos seis meses. En modalidades, las composiciones farmacéuticas del presente presentan un máximo de aproximadamente 5% de disminución en la sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, *por ejemplo*, 3 meses o 6 meses. En modalidades, la cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se degrada a un máximo de 30 aproximadamente, *por ejemplo*, 2.5%, 1%, 0.5% o 0.1%. En modalidades, la degradación es menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 5%, 2.5%, 1%, 0.5%, 0.25%, 0.1% durante por lo menos seis meses.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se proveen donde la composición farmacéutica permanece soluble. En modalidades, las

composiciones farmacéuticas que se proveen son estables, solubles, compatibles con el sitio local y/o listas para usarse. En modalidades, las composiciones farmacéuticas del presente son listas para usarse para administración directa a un paciente que lo necesita.

5 Las composiciones parenterales provistas en el presente pueden comprender uno o más excipientes, *por ejemplo*, disolventes, reforzadores de solubilidad, agentes de suspensión, agentes amortiguadores, agentes isotonzantes, estabilizadores o conservantes antimicrobianos. Cuando se usan, los excipientes de las composiciones parenterales no afectarán de manera adversa la estabilidad, biodisponibilidad, seguridad y/o eficacia del modulador alostérico y/o gaboxadol o sales farmacéuticamente aceptables usados en la
10 composición. Por tanto, se proveen composiciones parenterales donde no hay incompatibilidad entre ninguno de los componentes de la forma de dosis.

En modalidades, las composiciones parenterales de modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen una cantidad de estabilización de por lo menos un excipiente. Por ejemplo, los excipientes se pueden
15 seleccionar del grupo que consiste de agentes amortiguadores, agentes solubilizantes, agentes de tonicidad, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antimicrobianos y conservantes. Un experto en el arte apreciará que un excipiente puede tener más de una función y se puede clasificar en uno o más grupos definidos.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen un modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente donde el
20 excipiente está presente a un porcentaje de peso (w/v, por sus siglas en inglés) de aproximadamente, *por ejemplo*, 10%, 5%, 2.5%, 1% o 0.5%. En modalidades, el excipiente está presente a un porcentaje de peso de entre aproximadamente, *por ejemplo*, 1.0% a 10%, 10% a 25%, 15% a 35%, 0.5% a 5%, 0.001% a 1%, 0.01% a 1%, 0.1% a 1%, o 0.5% a 1%.
25 En modalidades, el excipiente está presente a un porcentaje de peso de entre aproximadamente, *por ejemplo*, 0.001% a 1%, 0.01% a 1%, 1.0% a 5%, 10% a 15% o 1% a 15%.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas se proveen incluyendo gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente donde el excipiente está
30 presente en una proporción molar del excipiente al gaboxadol o la sal farmacéuticamente aceptable de, *por ejemplo*, aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 0.45:1, aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 0.15:1, aproximadamente 0.01:1 a aproximadamente 0.1:1, y aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 0.01:1. En modalidades, el excipiente está presente a una proporción molar del excipiente al gaboxadol o

sal farmacéuticamente aceptable a aproximadamente 0.0001:1 a aproximadamente 0.1:1 o aproximadamente 0.001:1 a aproximadamente 0.001:1.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas se proveen incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente donde el excipiente

5 comprende una cantidad de estabilización de un agente amortiguador. El agente amortiguador se puede usar para mantener el pH de la composición farmacéutica donde el gaboxadol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo permanece soluble, estable y/o fisiológicamente compatible. Por ejemplo, en modalidades, las composiciones parenterales incluyen un agente amortiguador donde la composición permanece estable sin degradación significativa del
10 gaboxadol. En modalidades, se desea la adición de un amortiguador para controlar el pH para reforzar la estabilidad sin catalizar o degradar significativamente el gaboxadol o la sal del mismo y/o causar dolor al paciente durante la infusión.

En modalidades, el agente amortiguador puede ser un amortiguador de citrato, fosfato, acetato, tartrato, carbonato, glutamato, lactato, succinato, bicarbonato y combinaciones de
15 ellos. Por ejemplo, citrato sódico, anhidro de citrato trisódico, dihidrato de citrato trisódico, dehidrato de citrato sódico, trietanolamina (TRIS), dihidrato de pentahidrato de citrato trisódico (*por ejemplo*, dehidrato de citrato trisódico), ácido acético, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido fosfórico, se pueden usar como un agente amortiguador. En modalidades, el agente amortiguador puede ser un amortiguador aminoácido, metal alcalino o de metal
20 alcalino de la tierra. Por ejemplo, el agente amortiguador puede ser acetato de sodio o fosfato de hidrógeno.

En modalidades, se proveen composiciones parenterales de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, donde el pH de la composición es de entre aproximadamente 4.0 a aproximadamente 8.0. En modalidades, el pH de las composiciones
25 es de entre, *por ejemplo*, aproximadamente 5.0 a aproximadamente 8.0, aproximadamente 6.0 a aproximadamente 8.0, aproximadamente 6.5 a aproximadamente 8.0. En modalidades, el pH de las composiciones es de entre, *por ejemplo*, aproximadamente 6.5 a aproximadamente 7.5, aproximadamente 7.0 a aproximadamente 7.8, aproximadamente 7.2 a aproximadamente 7.8 o aproximadamente 7.3 a aproximadamente 7.6. En modalidades, el pH de la solución
30 acuosa es, *por ejemplo*, aproximadamente 6.8, aproximadamente 7.0, aproximadamente 7.2, aproximadamente 7.4, aproximadamente 7.6, aproximadamente 7.7, aproximadamente 7.8, aproximadamente 8.0, aproximadamente 8.2, aproximadamente 8.4 o aproximadamente 8.6.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un agente solubilizante. Por ejemplo, los agentes solubilizantes de acuerdo a la invención pueden incluir, *por ejemplo*, hidróxido de sodio, L-lisina, L-arginina, carbonato sódico, carbonato potásico, fosfato sódico y/o fosfato potásico. La cantidad de agente solubilizante en la composición será suficiente de manera que la solución permanezca soluble en todas las concentraciones, *por ejemplo*, no se vuelva opaca ni forme precipitados.

En modalidades, en el presente se proveen las composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un inhibidor de formación de partículas. Un inhibidor de formación de partículas se refiere a un compuesto que tiene la propiedad deseada para inhibir la formación de partículas en composiciones parenterales. Los inhibidores de formación de partículas del invento incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales del mismo, *por ejemplo*, ácido etilendiaminotetraacético, sal disódica de calcio (de preferencia como el hidrato); ácido etilendiaminotetraacético, sal diamónica (de preferencia como el hidrato); ácido etilendiaminotetraacético, sal dipotásica (de preferencia como el dihidrato); ácido etilendiaminotetraacético, sal disódica (de preferencia como el dihidrato y, si se desea, como la forma anhidra); ácido etilendiaminotetraacético, sal tetrasódica (de preferencia como el hidrato), ácido etilendiaminotetraacético, sal tripotásica (de preferencia como el dihidrato), ácido etilendiaminotetraacético, sal trisódica (de preferencia como el hidrato) y ácido etilendiaminotetraacético, sal disódica USP (de preferencia como el dihidrato). En modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente tienen una cantidad efectiva de un inhibidor de formación de partículas. En modalidades, los excipientes pueden incluir, *por ejemplo*, un aminoácido, urea, alcohol, ácido ascórbico, fosfolípidos, como albúmina serosa, colágeno y gelatina; sales como EDTA o EGTA, y cloruro sódico, liposomas, polivinilpirolidona, azúcares, como dextrano, manitol, sorbitol y glicerol, propilenglicol y polietilenglicol (*por ejemplo*, PEG-4000, PEG-6000), glicerol, glicina y/o lípidos.

En modalidades, en el presente se proveen las composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un agente solubilizante. Por ejemplo, los agentes solubilizantes pueden incluir, sin limitaciones, ácidos, como ácidos carboxílicos, aminoácidos. En otros ejemplos, los agentes solubilizantes pueden ser ácidos carboxílicos saturados, ácidos carboxílicos no saturados, ácidos grasos,

ceto ácidos, ácidos carboxílicos aromáticos, ácidos dicarboxílicos, ácidos tricarboxílicos, ácidos α -hidroxi, aminoácidos y una combinación de los mismos.

En modalidades, en el presente se proveen composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal

- 5 farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un agente solubilizante como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido enático, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido esteárico, ácido acrílico, ácido docosaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido pirúvico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido aldárico, ácido
- 10 oxálico, ácido malónico, ácido málico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido cítrico, ácido láctico, alanina, arginina, aspargina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, pralina, serina, treonina, triptofán, tirosina, valina y una combinación de los mismos.

- En modalidades, el agente solubilizante se selecciona del ácido acético, sales del
- 15 mismo y combinaciones del mismo, (*por ejemplo*, ácido acético/acetato sódico), ácido cítrico, sales de esto y combinaciones de esto (*por ejemplo*, ácido cítrico/citrato sódico), DL arginina, L-arginina e histadina. En modalidades, el agente solubilizante es DL-arginina. En modalidades, el agente solubilizante es L-arginina. En modalidades, el agente solubilizantes es ácido acético/acetato sódico. En modalidades, el agente solubilizantes es ácido
- 20 cítrico/acetato sódico.

- En modalidades, en el presente se proveen las composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente presenta la composición isotónica. Se pueden lograr las composiciones farmacéuticas isotónicas en el
- 25 presente añadiendo una cantidad apropiada de cloruro de sodio, glucosa, laevulosa, dextrosa, manitol o cloruro potásico, o cloruro de calcio, o glucono glucoptonato de calcio, o mezclas de los mismos. Por ejemplo, los excipientes pueden incluir uno o más agentes de tonicidad, como, *por ejemplo*, cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerina, manitol y/o dextrosa. Los agentes de tonicidad se pueden usar para minimizar el daño y la irritación de tejidos, reducir
- 30 la hemólisis de las células de la sangre y/o prevenir el desequilibrio de electrolitos. Por ejemplo, las composiciones parenterales pueden ser una solución acuosa, incluyendo cloruro de sodio, donde la composición es isotónica. En modalidades, el agente isotonzante es cloruro de sodio. En modalidades, la concentración del agente isotonzante es entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 2.0 de porcentaje de peso. En modalidades, las

composiciones farmacéuticas pueden comprender hasta 10% de agente isotonzante. En modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender hasta aproximadamente, *por ejemplo*, 0.25%, 0.5%, 1%, 2.5% de agente isotonzante. En modalidades, la cantidad de agente isotonzante en la farmacéutica es entre aproximadamente, *por ejemplo*, 0.01% a 1%,
5 0.1% a 1%, 0.25% a 1%, o 0.5% a 1%.

En modalidades, en el presente se proveen las composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un antagonista de radicales libres. En modalidades, el antagonista de radicales libres es ácido
10 ascórbico, derivados de ácido ascórbico, compuestos orgánicos que tienen por lo menos un tiol, compuestos polihidroxilados de alquilo y polihidroxilados de cicloalquilo, y combinaciones de los mismos.

En modalidades, en el presente se proveen composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un neutralizador de radicales libres seleccionados de ácido tioliglicólico, ácido tiolacético, ditiotreitól, glutación reducida, tiourea, α -tioglicerol, cisteína, acetilcisteína, ácido sulfónico de mercaptoetano y combinaciones de los mismos.

En modalidades, en el presente se proveen composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye riboflavina, ditiotreitól, tiosulfato de sodio, tiourea, ácido ascórbico, azul de metileno, metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, acetilcisteína de galato de propilo, fenol, bisulfato de sodio de acetona, ácido ascórbico, ésteres de ácido ascórbico, butilhidroxianisol (BHA),
25 butilhidroxitolueno (BHT), cisteína, ácido nordiidroguarético (NDGA), monotioglicerol, bisulfito de sodio, metabisulfato de sodio, tocofenoles y/o glutatona.

En modalidades, en el presente se proveen las composiciones farmacéuticas de una sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente donde el excipiente incluye un
30 conservante. En modalidades, el conservante se selecciona de cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, clorobutanol, clorocresol, metacresol, fenol, nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, p-hidroxibenzoato metílico, p-hidroxibenzoato propílico, p-hidroxibenzoato butílico y timerosal. En otras modalidades, el conservante se selecciona del grupo que consiste de fenol, meta-cresol, alcohol bencílico, parabenos (*por*

ejemplo, metilo, propilo, butilo), cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, sales fenilmercúricas (*por ejemplo*, acetato, borato o nitrato), y combinaciones de los mismos.

En modalidades, las composiciones del presente incluyen un co-disolvente. Por ejemplo, en algunos casos la solubilidad de gaboxadol puede ser muy inferior a la dosis terapéutica y por lo tanto, se puede usar un sistema co-disolvente. Un co-disolvente es una mezcla de disolventes que se pueden usar para lograr una solubilidad suficientemente alta y puede aumentar la estabilidad. Por ejemplo, los co-disolventes pueden ser disolventes orgánicos miscibles en el agua, como etanol, propileno, glicol, Capmul PG, glicol de propileno, glicerina, glicol de polietileno, sorbitol, dimetilacetamida y/o dimetilsulfóxido (DMSO). En modalidades, el co-disolvente puede comprender hasta 75% de la composición farmacéutica. En otras modalidades, la cantidad de co-disolvente usada incluye hasta, *por ejemplo*, 1%, 5%, 10%, 15%, 25%, 40%, 50% de la composición farmacéutica.

Las formas de dosis se pueden preparar, por ejemplo, mezclando un modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes (*por ejemplo*, agentes amortiguadores, agentes solubilizantes, agentes de tonicidad, antioxidantes, agentes quelantes, agentes antimicrobianos y/o conservantes) en una batidora bajo condiciones estériles hasta que se obtenga una mezcla uniforme. Luego se pueden llevar ampollas esterilizadas previamente con una cantidad apropiada de la mezcla estéril. A continuación, la cantidad predeterminada de mezcla estéril se puede mezclar con un disolvente, *por ejemplo*, solución de agua, salina, aproximadamente 5-10% de azúcar (*por ejemplo*, glucosa, dextrosa) y combinaciones de los mismos antes de la administración. Adicionalmente, la solución se puede congelar y descongelar antes de procesarse adicionalmente.

Los excipientes se pueden usar en forma sólida o de solución. Cuando se usan en forma sólida, los excipientes y un modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden mezclar como se describe previamente, y luego añadir el disolvente antes de la administración parenteral. Cuando se usan en forma de solución, el modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden mezclar con la solución del excipiente antes de la administración parenteral.

Las soluciones parenterales, incluyendo un modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden preparar mezclando la cantidad requerida del modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo cual se puede purificar antes de usarse en líquidos parenterales como D5W, agua

destilada, solución salina o PEG y ajustando el pH de esta solución a entre 6.8 y 8. El proceso se puede llevar a cabo a temperatura ambiente, o para aumentar la concentración, la solución se puede calentar de la manera correspondiente. Otros disolventes, como PEG 400, 600, propilenglicol y otros glicoles se pueden usar para reforzar la solubilidad. Las soluciones resultantes después de enfriar a temperatura ambiente pueden esterilizarse a través de medios conocidos como ultrafiltración utilizando, *por ejemplo*, filtro de 0.45 micrones o tratamiento de óxido de etileno o calentamiento y se pueden envasar en ampollas, ampolletas o jeringas llenadas previamente adecuadas para la administración de una fórmula parenteral estéril.

Cuando se administran, estas composiciones parenterales proveen un tiempo de máxima concentración de plasma (T_{max}) para gaboxadol en pacientes humanos de aproximadamente 1 hora o más (*por ejemplo*, aproximadamente 1.5 horas o más). En modalidades, una T_{max} de gaboxadol en pacientes humanos de entre, *por ejemplo*, aproximadamente 1 a aproximadamente 5 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas, aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas. En modalidades, se observó una T_{max} para gaboxadol en pacientes humanos de más de aproximadamente 1.5. En modalidades, se observó una T_{max} para gaboxadol en pacientes humanos de menos de aproximadamente 3 horas. El tiempo de máxima concentración de plasma se mide una vez que se completa la infusión.

En modalidades del presente, una forma de dosis incluye de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de gaboxadol, donde la administración parenteral (*por ejemplo*, intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o intratecal) de la forma de dosis provee un perfil de plasma *in vivo* para gaboxadol con un $AUC_{0-\infty}$ medio de más de aproximadamente 25 ng•hr/ml. En modalidades, la administración de una sola dosis de la forma de dosis provee un perfil de plasma *in vivo* para gaboxadol con un $AUC_{0-\infty}$ medio de más de aproximadamente, *por ejemplo*, 50 ng•hr/ml, 75 ng•hr/ml, 150 ng•hr/ml, 250 ng•hr/ml, 500 ng•hr/ml, 1000 ng•hr/ml o 1500 ng•hr/ml.

En modalidades, la forma de dosis incluye de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de gaboxadol, donde la administración de la forma de dosis provee un perfil de plasma *in vivo* para gaboxadol con un C_{max} medio de menos de aproximadamente 10000 ng/ml. En modalidades, la administración de una sola dosis de las composiciones proveen un perfil de plasma *in vivo* para gaboxadol de un C_{max} medio de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 5000 ng/ml, 2500 ng/ml, 1000 ng/ml, 500 ng/ml, 250 ng/ml o 100 ng/ml.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde la administración parenteral presenta un perfil farmacocinético de una T_{max} a aproximadamente 1 a aproximadamente 120 minutos después de la administración de la composición

5 parenteral; seguido por una concentración de plasma del fármaco de por lo menos 50% C_{max} por la duración de aproximadamente 90 a aproximadamente 360 minutos. En modalidades, la administración parenteral de gaboxadol sigue por una concentración de plasma del fármaco de por lo menos 50% C_{max} por una duración de, *por ejemplo*, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos, de aproximadamente 15 a aproximadamente 90 minutos, de
10 aproximadamente 30 a aproximadamente 120 minutos, de aproximadamente 60 a aproximadamente 180 minutos, de aproximadamente 90 a aproximadamente 180 minutos.

En modalidades, se proveen composiciones farmacéuticas estables en forma de dosis de unidades en una ampolla o ampolla adecuada para la administración parenteralteniendo una cantidad terapéuticamente efectiva de modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, disuelta en agua estéril para formar una solución donde la composición es sustancialmente libre de cualquier excipiente, disolvente orgánico, amortiguador, ácido, base, sal además del modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,. En modalidades, la composición farmacéutica sigue siendo suficientemente soluble y se puede usar para administración directa. En modalidades,
20 la composición farmacéutica se puede almacenar en la ausencia de una atmósfera inerte durante por lo menos 6 meses.

En modalidades, se proveen composiciones farmacéuticas estables en forma de dosis de unidades en una ampolla o ampolla adecuada para la administración parenteralteniendo una cantidad terapéuticamente efectiva de modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo, disuelta en agua estéril para formar una solución donde la composición es sustancialmente libre de cualquier excipiente, disolvente orgánico, amortiguador, ácido, base, sal además del modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,. En modalidades, la composición farmacéutica sigue siendo suficientemente soluble y se puede usar para administración directa. En modalidades,
30 la composición farmacéutica se puede almacenar en la ausencia de una atmósfera inerte durante por lo menos 6 meses.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas estables adecuadas para administración parenteral incluyen modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una solución acuosa con una osmolaridad entre

225 y 350 mOsm/kg y a un pH en un intervalo entre 7.0 y 8.0. En modalidades, la solución acuosa tiene una osmolaridad entre 270 y 310. En modalidades, la solución acuosa tiene un pH entre 7.2 y 7.8.

En modalidades, en el presente se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una primera y una segunda composición farmacéutica, incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o un modulador alostérico, donde la segunda composición farmacéutica que provee un perfil de plasma estable *in vivo* tiene un $AUC_{0-\infty}$ medio de por lo menos aproximadamente, *por ejemplo*, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% menos que la primera composición farmacéutica.

En modalidades, la composición provee mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente. Por ejemplo, la composición puede proveer mejora de uno o más síntomas durante más de aproximadamente, *por ejemplo*, 6 horas, 8 horas, 10 horas o 12 horas después de la administración de la primera y/o segunda composición farmacéutica.

En modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar según sea necesario, por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces o más veces al día, o continuamente, dependiendo de las necesidades del paciente. En modalidades, las composiciones parenterales se pueden administrar directamente inmediatamente después de que empiecen las convulsiones. En modalidades, las composiciones parenterales se pueden administrar tan pronto como se presenten señales de advertencia de una convulsión como auras, olores inusuales, sensaciones inusuales, etc.

En modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una primera dosis farmacéutica incluyendo una dosis sub terapéutica de un modulador alostérico donde la composición provee mejora durante más de 6 horas después de la administración.

En modalidades, se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una primera dosis farmacéutica incluyendo una dosis sub terapéutica de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde la composición provee mejora durante más de 6 horas después de la administración.

En modalidades, en el presente se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una primera composición farmacéutica, incluyendo un modulador alostérico y una segunda composición farmacéutica, incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la segunda composición farmacéutica provee un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ medio de menos de aproximadamente 900 ng•hr/ml. En modalidades, la segunda composición farmacéutica

proporciona un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 800 ng•hr/ml, 750 ng•hr/ml, 700 ng•hr/ml, 650 ng•hr/ml o 600 ng•hr/ml. En modalidades, la segunda composición farmacéutica proporciona un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 550 ng•hr/ml, 500 ng•hr/ml, 450 ng•hr/ml, 400 ng•hr/ml o 350 ng•hr/ml. En modalidades, la segunda composición farmacéutica proporciona un perfil de plasma *in vivo* con un $AUC_{0-\infty}$ de menos de aproximadamente, *por ejemplo*, 300 ng•hr/ml, 250 ng•hr/ml, 200 ng•hr/ml, 150 ng•hr/ml o 100 ng•hr/ml. En modalidades, la primera y la segunda composición farmacéutica se administran donde las composiciones proveen mejora del funcionamiento del paciente el día siguiente. En modalidades, la primera composición farmacéutica proporciona mejora de uno o más síntomas durante más de, *por ejemplo*, 6 horas, 8 horas o 12 horas después de la administración de la primera composición farmacéutica.

En modalidades, en el presente se proveen métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una primera composición farmacéutica, incluyendo un modulador alostérico y una segunda composición farmacéutica, incluyendo gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la segunda composición farmacéutica proporciona un perfil de plasma *in vivo* con una C_{max} que es más del 50% superior a la C_{max} provista por la administración de la segunda composición farmacéutica. Como se usa en el presente, la C_{max} provista por la administración de la segunda composición farmacéutica puede o no puede incluir la contribución del perfil de plasma de la primera composición farmacéutica. En modalidades, la administración de la segunda composición farmacéutica no incluye la contribución del perfil de plasma de la primera composición farmacéutica. En modalidades, la primera composición proporciona un perfil de plasma *in vivo* con una C_{max} que es más de aproximadamente, *por ejemplo*, 60%, 70%, 80% o 90% superior a la C_{max} provista por la administración de la segunda composición farmacéutica.

En modalidades, la T_{max} de la primera composición farmacéutica es menos de 3 horas. En modalidades, la T_{max} de la primera composición farmacéutica es menos de 2.5 horas. En modalidades, la T_{max} de la primera composición farmacéutica es menos de 2 horas. En modalidades, la T_{max} de la primera composición farmacéutica es menos de 1.5 horas. En modalidades, la T_{max} de la primera composición farmacéutica es menos de 1 hora.

En modalidades, la primera composición farmacéutica proporciona una disolución de por lo menos aproximadamente 80% dentro de los primeros 20 minutos de la administración a un paciente que lo necesita. En modalidades, la primera composición farmacéutica proporciona una disolución de por lo menos aproximadamente, *por ejemplo*, 85%, 90% o 95% dentro de los

primeros 20 minutos de la administración a un paciente que lo necesita. En modalidades, la primera composición farmacéutica provee una disolución de por lo menos 80% dentro de los primeros 10 minutos de la administración a un paciente que lo necesita.

En modalidades, la primera y/o la segunda composición farmacéutica son dosis sub terapéuticas. Una dosis sub terapéutica es una cantidad de sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable, que es menor que la cantidad requerida para un efecto terapéutico. En modalidades, una dosis sub terapéutica es una cantidad de modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sola no provee mejora de por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico pero es suficiente para mantener dicha mejora. En modalidades, una dosis sub terapéutica es una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sola no provee mejora de por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico pero es suficiente para mantener dicha mejora. En modalidades, los métodos proveen la administración de una primera composición farmacéutica que provee mejora de por lo menos un síntoma de un trastorno epiléptico y una segunda composición que mantiene la mejora. En modalidades, después de la administración de la primera composición farmacéutica, la segunda composición farmacéutica puede proveer un efecto sinérgico para mejorar por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico. En modalidades, la segunda composición farmacéutica puede proveer un efecto sinérgico para mejorar por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico.

En modalidades, se proveen en el presente métodos para tratar un trastorno epiléptico incluyendo administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye una primera dosis farmacéutica donde la composición provee mejora durante más de 6 horas después de la administración y una segunda composición farmacéutica incluyendo una dosis sub terapéutica de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La administración de la primera y segunda composiciones farmacéuticas puede ser simultánea o separada por un intervalo de tiempo para lograr mejora inmediata, intermedia o de largo plazo de por lo menos un síntoma. En modalidades, la primera y la segunda composición farmacéutica se pueden administrar 6 horas aparte. En modalidades, la primera y la segunda composición farmacéutica se pueden administrar 12 horas aparte. En modalidades, la primera y segunda composición farmacéutica se pueden administrar dentro de, *por ejemplo*, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas etc. En modalidades, la primera y segunda composición farmacéutica se pueden administrar juntas. En modalidades, la primera y segunda composición farmacéutica se

pueden administrar por separado con por lo menos, *por ejemplo*, 15 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas etc. En modalidades, se provee la mejora de por lo menos un síntoma de un trastorno epiléptico durante más de 8 horas después de la administración al paciente. En modalidades, se provee la mejora durante más de

5 aproximadamente, *por ejemplo*, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas o 24 horas después de la administración al paciente.

En modalidades, después de la administración de la primera y la segunda composición farmacéutica puede proveer un efecto sinérgico para mejorar por lo menos un síntoma del trastorno epiléptico.

10 En modalidades, la primera y/o la segunda composición farmacéutica incluyen cualquiera de las cantidades mencionadas previamente de sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En modalidades, la primera y/o la segunda composición farmacéutica incluyen 5 mg a 15 mg, 5 mg a 10 mg, 4 mg a 6 mg, 6 mg a 8 mg, 8 mg a 10 mg, 10 mg a 12 mg, 12 mg a 14

15 mg, 14 mg a 16 mg, 16 mg a 18 mg o 18 mg a 20 mg de sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol.

En modalidades, primera y/o la segunda composición farmacéutica incluye 0.1 mg, 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 7 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg de sustancia activa, *por ejemplo*, modulador alostérico y/o gaboxadol, o

20 cantidades múltiples de dichas dosis. En modalidades, la primera composición farmacéutica incluye 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de un modulador alostérico. En modalidades, la segunda composición farmacéutica incluye 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 15 mg o 20 mg de un modulador alostérico.

En modalidades, los métodos para tratar trastornos epilépticos incluyen la

25 administración de un modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un compuesto activo o más. Las terapias de combinación pueden incluir la administración de agentes activos juntos en la misma mezcla o en mezclas separadas. En modalidades, la composición farmacéutica incluye dos, tres o más ingredientes activos. En modalidades, las combinaciones dan como resultado un efecto más

30 que aditivo en el tratamiento de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, se provee el trastorno de un trastorno epiléptico con una combinación de agente que combinados, pueden proveer un efecto sinérgico que refuerza la eficacia.

En modalidades, el gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con terapia convencional para convulsiones, epilepsia o uno de

los demás trastornos informados en el presente. Por ejemplo, las terapias convencionales comunes para convulsiones y epilepsia incluyen tratamientos con fármacos antiepilépticos y fármacos no antiepilépticos como una dieta baja en carbohidratos (*por ejemplo*, dietas cetogénicas, como una dieta clásica, dieta de triglicéridos de la cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), dieta de Atkins modificada (MAD, por sus siglas en inglés) y tratamiento de bajo índice glicémico (LGIT, por sus siglas en inglés)), inmunoglobulina intravenosa, esteroides, dieta de eliminación, estimulación del nervio valgo, corticetomía y transecciones subpiales múltiples.

Compuestos activos antiepilépticos y anticonvulsivos comunes que se han usado en combinación con un modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, sin limitaciones, acetozolamida, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, pregabalin, primidona, retigabina, rufinamida, valporato de sodio, estiripentol, tiagabina, topiramata, vigabatrina y zonisamida.

Los compuestos informados, como gaboxadol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o un modulador alostérico, sales farmacéuticamente aceptables, derivados y/o análogos del mismo, se pueden usar individualmente como monoterapia como el único agente activo. En modalidades, se proveen métodos para tratar trastornos epilépticos usando un modulador alostérico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En modalidades, los métodos para tratar trastornos epilépticos incluyen la administración de un modulador alostérico, sales farmacéuticamente aceptables, derivados y/o análogos del mismo en combinación con uno o más ingredientes activos, *por ejemplo*, modulador alostérico o gaboxadol. Las terapias de combinación pueden incluir la administración del agente activo, *por ejemplo*, modulador alostérico o gaboxadol, juntos en la misma mezcla o en mezclas separadas. En modalidades, la composición farmacéutica incluye dos, tres o más ingredientes activos. En modalidades, las combinaciones dan como resultado un efecto más que aditivo en el tratamiento de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, se provee el trastorno de un trastorno epiléptico con una combinación de agente que combinados, pueden proveer un efecto sinérgico que refuerza la eficacia.

En modalidades, el gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un modulador alostérico, sales farmacéuticamente aceptables, derivados y/o análogos del mismo, o ambos, se administra en combinación con terapia convencional para convulsiones, epilepsia o uno de los demás trastornos informados en el presente. Por ejemplo, las terapias

convencionales comunes para convulsiones y epilepsia incluyen tratamientos con fármacos antiepilépticos y fármacos no antiepilépticos como una dieta baja en carbohidratos (*por ejemplo*, dietas cetogénicas, como una dieta clásica, dieta de triglicéridos de la cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), dieta de Atkins modificada (MAD, por sus siglas en inglés) y tratamiento de bajo índice glicémico (LGIT, por sus siglas en inglés)), inmunoglobulina intravenosa, esteroides, dieta de eliminación, estimulación del nervio valgo, corticetomía y transecciones subpiales múltiples.

Compuestos activos antiepilépticos y anticonvulsivos comunes que se han usado en combinación con un modulador alostérico incluyen, sin limitaciones, acetazolamida, carbamazepina, clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, etosuximida, gabapentin, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, nitrazepam, oxcarbazepina, perampanel, piracetam, fenobarbital, fenitoína, pregabalin, primidona, retigabina, rufinamida, valporato de sodio, estiripentol, tiagabina, topiramata, vigabatrina y zonisamida.

En modalidades, una co-terapia de un modulador alostérico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado del mismo y gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es efectiva para reducir la frecuencia o severidad de convulsiones en el sujeto más que cualquier compuesto que se administra solo. En modalidades, la co-terapia produce un resultado más que aditivo comparado a los compuestos administrados individualmente.

En modalidades, un sujeto puede empezar con una dosis baja y luego aumentar gradualmente la dosis. De esta manera, se puede determinar si el fármaco es bien tolerado en el sujeto. Las dosis pueden ser más bajas para niños que para adultos.

En modalidades, como terapias de combinación, una dosis de gaboxadol para niños puede ser de 0.1 mg/kg a 1 mg/kg, y la dosis de un modulador alostérico puede ser de 0.01 mg/kg a 0.1 mg/kg. En modalidades, la proporción de peso/peso de gaboxadol y un modulador alostérico puede ser de 10 a 1. Sin embargo, la proporción de la dosis en miligramos de un ingrediente farmacéuticamente aceptado (API, por sus siglas en inglés) puede variar de 0.1-a-1 a 100-a-1 de gaboxadol-a-un modulador alostérico, respectivamente.

El tratamiento efectivo de un trastorno epiléptico (*por ejemplo*, convulsiones repetitivas agudas) en el presente se puede establecer mostrando reducción en la frecuencia de convulsiones (*por ejemplo*, más del 50%) después de un período de tiempo en comparación con base de referencia. Por ejemplo, después del período de base de referencia de 1 mes, a los pacientes se les puede asignar aleatoriamente gaboxadol, un modulador alostérico o placebo como terapia de adición a las terapias estándar, como valporato y

clobazam, durante un período a doble ciegas de 2 meses. Las medidas de resultados primarias pueden incluir el porcentaje de respondedores en gaboxadol o un modulador alostérico y en placebo, definido como haber experimentado por lo menos un 50% de reducción de frecuencia de convulsiones clónicas (o tónicas y clónicas) durante el segundo mes del período a doble ciegas en comparación con la base de referencia. Los pacientes que presenten estado epiléptico durante el período a doble ciegas se pueden considerar como no respondedores. Los resultados secundarios pueden incluir el conteo absoluto de convulsiones clónicas (o tónicas y clónicas) durante el segundo mes del período a doble ciegas (normalizado a 30 días, dividiendo el conteo bruto entre el número exacto de días de observación y multiplicando por 30) y el porcentaje de cambio de la base de referencia.

La efectividad de gaboxadol y/o un modulador alostérico para el tratamiento de un trastorno epiléptico informado *por ejemplo*, asociado con síndrome de Dravet o síndrome de Lennox-Gastaut, se puede establecer en otros estudios controlados. Por ejemplo, un estudio aleatorio, a doble ciegas, controlado con placebo, que consiste de un período de base de referencia de 4 semanas seguido por un período de valoración de 3 semanas y un período de mantenimiento de 12 semanas se puede usar en pacientes de 2 a 54 años con un diagnóstico actual o anterior de síndrome de Dravet o LGS. Las dosis múltiples de mantenimiento objetivo de gaboxadol y/o un modulador alostérico se pueden probar de acuerdo al peso corporal del paciente y el régimen específico de la dosis. Una medida de eficacia primaria puede incluir la reducción porcentual de la frecuencia semanal de disminución de convulsiones (atónicas, tónicas o mioclónicas), también conocidas como disminución de ataques, del período de base de referencia de 4 semanas al período de mantenimiento de 12 semanas. Por lo tanto, la eficacia se puede medir como reducción porcentual de la frecuencia de convulsiones semanales (*por ejemplo*, atónicas, tónicas o mioclónicas) desde la base de referencia, *por ejemplo*, 0 a <20, 20 a <40, 40 a <60, 60 a <80, 80 a <100.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente tienen el mismo significado que como los entiende comúnmente un experto en el arte a quien pertenecen las divulgaciones del presente documento.

El término “alrededor de” o “aproximadamente” como se utiliza en el presente significa dentro de un rango de error aceptable para el valor particular según lo determinado por una habilidad ordinaria en el arte, lo cual dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, *por ejemplo*, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo “aproximadamente” puede significar entre 3 o más que 3 desviaciones estándar, de acuerdo a la práctica en el arte. De manera alternativa, “aproximadamente” puede significar un

intervalo de hasta 20%, de preferencia hasta 10%, de más preferencia hasta 5% y todavía de más preferencia hasta 1% de un valor dado. De manera alternativa, con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden, de preferencia entre 5 veces y de más preferencia dentro de 2 veces de un valor.

5 Como se usa en el presente, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar, atenuar o retrasar la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o condición en un sujeto que puede estar afectado con, o predispuesto a la enfermedad o condición, pero que todavía no ha experimentado o presentado síntomas clínicos o sub clínicos de la enfermedad o condición. Como se usa en el presente, el término “tratar” o “tratamiento” se puede referir a
10 la prevención de la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o condición en un sujeto que puede estar aquejado con, o predispuesto a la enfermedad o condición, pero que todavía no ha experimentado o presentado síntomas clínicos o sub clínicos de la enfermedad o condición. “Tratar” o “tratamiento” también se puede referir a inhibir la enfermedad o condición, *por ejemplo*, detener o reducir el síntoma epiléptico o por lo menos un síntoma
15 clínico o sub clínico de lo mismo. “Tratar” o “tratamiento” se refiere además a aliviar la enfermedad o condición, *por ejemplo*, causar la regresión de la enfermedad o condición o de por lo menos uno de sus síntomas clínicos o sub clínicos. El beneficio para un sujeto a ser tratado puede ser estadísticamente significativo, matemáticamente significativo, o por lo menos perceptible para el sujeto y/o médico. No obstante, el tratamiento profiláctico
20 (preventivo) y terapéutico son dos modalidades separadas de lo informado en el presente.

“Cantidad efectiva” o “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una dosis suficiente para aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o condición que se ha de tratar, o de otra manera proveer un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado.

“Mejora” se refiere al tratamiento de síntomas o condiciones relacionadas con
25 trastornos epilépticos, medidos con relación a por lo menos un síntoma o condición de la enfermedad metabólica.

“Mejora en el funcionamiento el día siguiente” o “donde hay una mejora en el funcionamiento el día siguiente” se refiere a la mejora después de despertarse de un período de sueño durante la noche donde el efecto benéfico de la administración de uno o más de
30 gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un modulador alostérico solo, o gaboxadol en combinación con un modulador alostérico, se aplica a por lo menos un síntoma o condición relacionado con el trastorno epiléptico y es discernible, ya sea subjetivamente por el paciente u objetivamente por un observador, durante un período de

tiempo, *por ejemplo*, inmediatamente, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, etc. después de despertarse.

“Composición”, “composición farmacéutica”, “fórmula”, “fórmula farmacéutica” se utilizan indistintamente en el presente. “Composición”, “composición farmacéutica”,

5 “fórmula”, “fórmula farmacéutica” abarcan formas de dosis. Las formas de dosis comprenden dosis en unidades.

“Farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades y composiciones moleculares que “generalmente se consideran seguras”, *por ejemplo*, que son fisiológicamente tolerables y generalmente no producen una reacción alérgica o adversa similar, como malestar gástrico y
10 síntomas similares, cuando se administran a un humano. En modalidades, este término se refiere a entidades y composiciones moleculares aprobadas por una agencia reglamentaria del gobierno federal o estatal, como la lista de GRAS bajo la sección 204(s) y 409 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, que están sujetas a la revisión previa a la comercialización y están aprobadas por la FDA o listas similares, la Farmacopea de los
15 EE.UU. U otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente, en humanos.

Como se usa en el presente, el término “prevención” o “prevenir” significa administrar una composición a un sujeto o a un sistema en riesgo de tener una predisposición para uno o más síntomas causados por una enfermedad o trastorno para facilitar la cesación
20 de un síntoma particular de la enfermedad o trastorno, una reducción o prevención de uno o más síntomas de la enfermedad o trastorno, una reducción de la severidad de la enfermedad o trastorno, la ablación completa de la enfermedad o trastorno, estabilización o retraso del estado epiléptico o avance de la enfermedad o trastorno.

“Profármaco”, como se utiliza en el presente, se refiere a una sustancia farmacológica
25 (fármaco) que se administra a un sujeto en una forma inactiva (o significativamente menos activa). Una vez administrado, el profármaco se metaboliza en el cuerpo (*in vivo*) en un compuesto que tiene la actividad farmacológica deseada.

“Analógico”, “análogo” y “derivado” se utilizan indistintamente en el presente y se refieren a un compuesto que posee el mismo núcleo que el compuesto original, pero pueden
30 diferir del compuesto original en orden de enlace, la ausencia o presencia de uno o más átomos y/o grupos de átomos, y combinaciones de los mismos. El derivado puede diferir del compuesto original, por ejemplo, en uno o más sustituyentes presentes en el núcleo, lo cual puede incluir uno o más átomos, grupos funcionales o sub estructuras. En general, un

derivado puede imaginarse a ser formado, por lo menos teóricamente, del compuesto original a través de procesos químicos y/o físicos.

“Esteroisómero”, como se usa en el presente, se refiere a moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula y secuencia que los átomos enlazados (constitución) pero que difieren en las tres orientaciones dimensionales de sus átomos en espacio. Ejemplos de estereoisómeros incluye enantiómeros y diastereómeros. Como se usa en el presente, un enantiómero se refiere a una de las dos formas de imágenes reflejadas de una molécula ópticamente activa o quiral. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros (imágenes reflejadas no superponibles entre sí). Las moléculas quirales contienen un centro quiral, también conocido como estereocentro o centro estereogénico, el cual es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que tiene grupos de manera tal que un intercambio de cualquiera de los dos grupos conduce a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral es generalmente un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible que otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos o inorgánicos. Una molécula puede tener múltiples estereocentros, dando muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo es debido a centros estereogénicos tetraédricos (*por ejemplo*, carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posible no excederá de 2^n , donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría con frecuencia tienen menos del número máximo posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica. De manera alternativa, una mezcla de enantiómeros puede ser enantioméricamente enriquecida de manera que un enantiómero está presente en una cantidad mayor que 50%. Los enantiómeros y/o diastereómeros se pueden revolver o separar utilizando técnicas conocidas en el arte. “Quiralidad” también incluye quiralidad axial y planar.

El término “sal farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en el presente, se refiere a derivados de los compuestos definidos en el presente, donde el compuesto de origen es modificado haciendo un ácido o sales base del mismo. Ejemplo de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, sales ácidas minerales u orgánicas de residuos básicos como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos orgánicos como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Dichas sales convencionales no tóxicas incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, sulfámicos, fosfóricos y nítricos; y las sales preparadas

de ácidos orgánicos como sales acéticas, propiónicas, succínicas, glicólicas, esteáricas, lácticas, málicas, tartáricas, cítricas, ascórbicas, pamoicas, maleicas, hidroximaleicas, fenilacéticas, glutámicas, benzoicas, sulfanílicas, 2-acetoxibenzoicas, fumáricas, tolunesulfónicas, naftalenesulfónicas, metanosulfónicas, disulfónicas de etano, oxálicas e isetiónicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se puede sintetizar de un compuesto de origen que contiene una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Por ejemplo, el gaboxadol se puede formular para administrarse a un paciente utilizando sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales ácidas de adición, un hidrato de ion zwitter, anhidrato de ion zwitter, sal clorhídrica o bromhídrica, o en forma del monohidrato de ion zwitter. Las sales ácidas por adición incluyen, sin limitaciones, sales ácidas de adición maleica, fumárica, benzoica, ascórbica, succínica, oxálica, bis-metilenesalicílica, metanesulfónica, etano-disulfónica, acética, propiónica, tartárica, salicílica, cítrica, glucónica, láctica, málica, mandélica, cinámica, aspártica, esteárica, palmítica, itacónica, glicólica, p-amino-benzoica, glutámica, sulfónica de benceno o acética de teofilina, así como 8-haloteofinilos, por ejemplo 8-bromo-teofilina. En otras modalidades adecuadas, se pueden usar sales ácidas inorgánicas de adición, incluyendo, sin limitaciones, sales ácidas de adición clorhídricas, bromihidrato, sulfúricas, sulfámicas fosfóricas o nítricas.

“Excipiente” es una sustancia, diferente a la sustancia activa del fármaco, *por ejemplo*, gaboxadol, o una composición farmacéutica, cuya seguridad se ha evaluado de manera apropiada y se incluye en un sistema de administración del fármaco para auxiliar con el proceso del sistema de administración del fármaco durante su manufactura; proteger; apoyar; reforzar la estabilidad; biodisponibilidad, o aceptación del paciente; asistir con la identificación del producto; o reforzar cualesquier otros atributos de la seguridad y eficacia general del sistema de administración del fármaco durante el almacenamiento o uso.

“Estabilizador” o “cantidad de estabilización” se refiere a una cantidad de uno o más excipientes incluidos en las composiciones parenterales que proveen suficiente estabilidad pero que no afectan de manera adversa la biodisponibilidad, seguridad y/o eficacia del modulador alostérico y/o gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable usada en la composición.

“Estable” significa que es substancialmente no hay degradación del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo después de un período específico de tiempo, *por ejemplo*, después de 3 meses o 6 meses.

“Soluble” significa que la solución del modulador alostérico y/o gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo no se opaca y/o que sustancialmente no se precipita en la solución.

5 "Suficientemente soluble" significa que el contenido de partículas es suficientemente bajo y el material es suficientemente estéril de manera que sea útil para la administración parenteral. Por ejemplo, el número de partículas en una composición líquida debería ser, *por ejemplo*, menos de 6,000 partículas de 10 µm deben estar presentes en un volumen de 10 ml de disolvente, de preferencia menos de 10,000, menos de 5,000, menos de 3,000, menos de 1,000 o menos de 400 partículas de 10 µm. En algunos ejemplos, el número de partículas en
10 una composición líquida debe ser menos de 1000, menos de 600 o menos de 200 partículas de 25 µm en el volumen de 10 ml.

 "Compatible con el sitio local" en el presente significa que la composición es tolerante al sitio de la inyección o infusión, minimizando así los efectos secundarios, como irritaciones localizadas de la piel o irritaciones venosas, incluyendo reacciones inflamatorias en el sitio de
15 la infusión. Las composiciones parenterales en el presente pueden tener menos reacciones secundarias que los productos convencionales, como irritaciones de la piel o flebitis.

 "Purificado", como se usa en el presente, se refiere a material que se ha aislado bajo condiciones que reducen o eliminan la presencia de materiales no relacionados, *por ejemplo*, contaminantes, incluyendo materiales nativos de donde se obtiene el material. Como se usa
20 en el presente, “substantialmente libre de” se utiliza de manera operacional, en el contexto de pruebas analíticas del material. De preferencia, el material purificado substantialmente libre de contaminantes es por lo menos 95% puro; de mayor preferencia, por lo menos 97% puro y aún de mayor preferencia por lo menos 99% puro. La pureza se puede evaluar, por ejemplo, mediante cromatografía u cualesquier otros métodos conocidos en el arte. En modalidades,
25 purificado significa que el nivel de contaminantes es inferior al nivel aceptable por las autoridades reglamentarias para un humano o animal no humano.

 "Listo para usarse" con referencia a las composiciones del presente significa la preparación en la forma reconstituida, con concentración y calidad estandarizada, llenadas previamente en el recipiente de un solo uso, como ampollas de vidrio, bolsas de infusión o
30 jeringas, listas para la administración directa al paciente.

 "Administración directa" con referencia a las composiciones del presente significa la administración inmediata, *por ejemplo*, sin dilución adicional, premezclado con otras sustancias o de otra manera cambiando la composición o fórmula de la composición. Dicha

composición generalmente se descarga directamente de un dispositivo de infusión y se administra a través de un puerto de acceso vascular o a través de una línea central.

"Dosis" tiene la finalidad de abarcar la fórmula expresada en términos de $\mu\text{g/kg/día}$, $\mu\text{g/kg/hr}$, mg/kg/día o mg/kg/hr . La dosis es la cantidad de un ingrediente administrado en conformidad con un régimen de dosis particular. Una "dosis" es una cantidad de un agente administrado a un mamífero en un volumen de unidad o masa, *por ejemplo*, una dosis de unidad absoluta expresada en mg o μg del agente. La dosis depende de la concentración del agente en la fórmula, *por ejemplo*, en moles por litro (M), masa por volumen (m/v), o masa por masa (m/m). Los dos términos se relacionan estrechamente, ya que una dosis particular es resultado del régimen de administración de una o más dosis de la fórmula. El significado particular en cualquiera de los casos será aparte del contexto.

En el presente, "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente e incluyen, primates como humanos, caninos, porcinos, ungulados, roedores, aves de corral y especies de aves.

"Co-administrado con", "en combinación con", "administrado en combinación con", "una combinación de", "administrado junto con" o "co-terapia", se pueden usar indistintamente y significa que dos o más agentes se administran en el curso de la terapia. Los agentes se pueden administrar juntos al mismo tiempo o por separado a intervalos espaciados. Los agentes se pueden administrar en forma de una sola dosis o en formas de dosis separadas.

"PK" se refiere al perfil farmacocinético. C_{max} se define como la más alta concentración de plasma en el fármaco estimada durante un experimento (ng/ml). T_{max} se define como el tiempo cuando se estima C_{max} (min). $\text{AUC}_{0-\infty}$ es el área total bajo la curva de tiempo de concentración de plasma en el fármaco, desde la administración del fármaco hasta que se elimina el fármaco ($\text{ng}\cdot\text{hr/ml}$ o $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$). El área bajo la curva es regida por el despeje. Despeje se define como el volumen de sangre o plasma que está totalmente despejado de su contenido de fármaco por tiempo de unidad (ml/min).

EJEMPLOS

Los ejemplos provistos en el presente se incluyen únicamente para argumentar la información del presente y de ninguna manera se deben considerar como limitantes.

Ejemplo 1

Perfiles de concentración de plasma de gaboxadol

El siguiente ejemplo provee los perfiles de concentración de plasma y proporción de dosis de monohidrato de gaboxadol después de dosis orales solas que de 2.5 a 20 mg. También se evalúa la biodisponibilidad absoluta de cápsulas de monohidrato de gaboxadol de 2.5 a 20 mg.

5 Este estudio estaba compuesto de grupos separados de 10 sujetos adultos sanos (por lo menos 4 de cada género) que participaron en un estudio aleatorio de 6 períodos, a doble ciegas, cruzado diseñado para acceder la dosis proporcionalmente y biodisponibilidad absoluta de 5 dosis orales simples de gaboxadol en un intervalo de dosis de 2.5 a 20 mg. El
10 orden en el que los sujetos recibieron las 5 dosis orales simples de gaboxadol (2.5; 5; 10; 15; y 20 mg) se asignó al azar en períodos de tratamiento 1 al 5. Se esperaba que cada sujeto completara los 6 períodos de tratamiento y un período de eliminación del fármaco de por lo menos 4 días entre cada período de tratamiento.

Cada dosis oral de los períodos de tratamiento consistía de 2 cápsulas del fármaco de prueba tomadas simultáneamente en cada dosis programada. Las designaciones de
15 tratamiento para los fármacos del estudio administrados oralmente eran las siguientes:
Tratamiento A - una cápsula de 2.5 mg de gaboxadol y 1 cápsula de placebo equivalente;
Tratamiento B - una cápsula de 5 mg de gaboxadol y 1 cápsula de placebo equivalente;
Tratamiento C - una cápsula de 10 mg de gaboxadol y 1 cápsula de placebo equivalente;
Tratamiento D - una cápsula de 15 mg de gaboxadol y 1 cápsula de placebo equivalente; y
20 Tratamiento E - 20 mg de gaboxadol (dos cápsulas de 10 mg de gaboxadol). Los sujetos recibieron el fármaco del estudio después de ayunar una noche con 240 ml de agua en la mañana a aproximadamente las 8:00 a.m. Se permitió tomar agua *ad libitum* excepto dentro de 1 hora antes hasta la administración del fármaco del estudio. No se permitió comer durante 4 horas después de la dosis.

25 Para cada sujeto en cada tratamiento, se obtuvieron muestras de plasma y orina a 16 horas después de la dosis para determinar los parámetros farmacocinéticos (*por ejemplo*, AUC, C_{max}, T_{max}, aparente $t_{1/2}$, excreción urinaria acumulativa, aclaramiento renal, aclaramiento y volumen de distribución estable, según corresponda). Se ajustó la potencia de AUC y C_{max} para gaboxadol para facilitar los estudios de los datos farmacocinéticos. La
30 Tabla 1 provee los parámetros farmacocinéticos individuales con potencia ajustada de gaboxadol después de dosis orales únicas (2.5, 5, 10, 15 y 20 mg).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos para gaboxadol después de la administración oral e IV

Parámetros farmacocinéticos para gaboxadol después de la administración oral e IV							
Parámetro	Media geométrica (N=10)						Pendiente (90 % CI) ^{††}
	2.5 mg	5 mg	10 mg Oral	10 mg I.V.	15 mg	20 mg	
AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	90	171	346	380	539	669	0.98 (0.95, 1.01)
C _{max} (ng/ml) [†]	61	110	232	212	382	393	0.95 (0.88, 1.02)
T _{max} (hr) [‡]	0.5	0.6	0.5	--	0.5	0.6	
Aparente t _{1/2} (hr) [§]	1.5	1.5	1.6	1.5	1.5	1.6	
CL/F (ml/min) [°]	461	488	476	438	469	499	
F _e (%)	43	45	53	53	50	53	
CL _R (ml/min)	196	222	250	208	234	265	
F (%) (90% CI) [#]	92% (0.86, 0.97)						
[†] C _{coi} (ng/ml) para IV de 10 mg.							
[‡] Mediana.							
[§] Media armónica.							
[°] CL (ml/min) para IV de 10 mg.							
[#] Biodisponibilidad relativa a I.V. de 10 mg con referencia basada en dosis ajustada grupal (a 10 mg) oral							
Valores de AUC _{0-∞} .							
^{††} Evaluación de proporción de dosis de tratamientos orales solamente.							

5

Ejemplo 2

Evaluación de efectos residuales resultantes de la administración de gaboxadol

Este estudio fue un estudio aleatorio cruzado, a doble ciegas, de doble simulación, activo y controlado con placebo, de dosis única, de 3 períodos, seguido por un estudio de etiqueta abierta, de dosis única, de un solo período en sujetos varones y mujeres saludables. Se asignó aleatoriamente a los sujetos a cada uno de 3 tratamientos (Tratamientos A, B y C) para administrarse de manera cruzada durante los primeros 3 períodos de tratamiento. Para el Tratamiento A, los sujetos recibieron una dosis única de gaboxadol 10 mg; para el Tratamiento B, los sujetos recibieron una dosis única de flurazepam 30 mg; y para el Tratamiento C, los sujetos recibieron una dosis única de placebo. Las dosis se administraron por vía oral a la hora de acostarse el Día 1. Se basó a los sujetos desde temprano en la noche de la dosis hasta ~36 horas después de la dosis (la mañana del Día 3) durante cada período de tratamiento. Los sujetos que participaron en los períodos de tratamiento 1 a 3 participaron en un cuarto período de tratamiento. En este período, se administró una dosis única de gaboxadol 10 mg (Tratamiento D) por vía oral con etiqueta abierta en la mañana del Día 1 para PK de gaboxadol. Hubo un período de eliminación de por lo menos 14 días entre las dosis de períodos de tratamiento consecutivos. Los participantes en el estudio incluyeron

sujetos varones y mujeres saludables de 65 a 80 años, con una mini prueba del estado mental de 24 y con un peso de por lo menos 55 kg. Todos los sujetos recibieron 10 mg de cápsulas de monohidrato de gaboxadol y 30 mg de flurazepam (en 2 cápsulas de 15 mg), se proveyó placebo equivalente tanto de gaboxadol como de flurazepam.

5 Las variables principales evaluadas incluyeron farmacodinámica (medición del rendimiento psicomotor, memoria, atención y somnolencia durante el día en la siguiente dosis pasado el mediodía), farmacocinética de gaboxadol y seguridad. El gaboxadol (dosis única de 10 mg) no mostró efecto residual 9 horas después de la dosis en las variables principales de tiempo de reacción de opción y fusión crítica fluctuante, donde flurazepam de referencia
10 activa (dosis única de 30 mg) mostró un efecto significativo en las mismas pruebas. Adicionalmente, gaboxadol no mostró ninguna señal de efectos residuales en otras mediciones aplicadas en el estudio (prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT, por sus siglas en inglés); prueba de sustitución de símbolos dígitos (DSST, por sus siglas en inglés), rastreo, prueba de memoria, oscilación del cuerpo y cuestionario de evaluación del sueño de
15 Leeds).

Ejemplo 3

Evaluación de la capacidad de alopregnanolona, ganaxalona y gaboxadol para el estado epiléptico resistente a benzodiazepina de bloque.

20 Se evaluó la eficacia anticonvulsiva aguda de alopregnanolona, ganaxalona y gaboxadol al administrarse en dosis escalonadas a 30 minutos después de la aparición del estado epiléptico convulsivo, un punto de tiempo típicamente resistente a las benzodiazepinas. Los resultados obtenidos con estos agentes se compararon con aquellos
25 obtenidos de estudios paralelos con animales tratados con el vehículo.

Veinticuatro horas antes de la administración de pilocarpina quimioconvulsiva, las ratas Sprague Dawley (n = 10 veces o tratamiento/grupo, 100-125 g; Charles River Laboratories) se trataron sistemáticamente con cloruro de litio (127 mg/kg; intraperitoneal (i.p.)). El día siguiente, las ratas recibieron clorhidrato de pilocarpina (50 mg/kg; i.p.) y se
30 vigilaron atentamente en busca de la presencia o ausencia de actividad de ataques convulsivos. La administración de pilocarpina induce convulsiones del comportamiento dentro de 15 a 20 minutos y se excluyeron del estudio a todas las ratas que no mostraron actividad de ataques convulsivos en un plazo de 45 minutos de la administración de pilocarpina. El día del estudio, se evaluó la capacidad de cada uno de los compuestos de

investigación (alopregnanolona (ALLO), ganaxalona (GNX) o gaboxadol (GBD)) o vehículo (VEH) (40% hidroxipropil β -ciclodextrina) para detener el estado epiléptico convulsivo en el modelo Li-Pilo del estado epiléptico con dosis escalonadas administradas i.p. 30 minutos después del primer ataque convulsivo. Durante todo el estudio, el experimentador que llevó a cabo las observaciones de comportamiento no conoce las condiciones del tratamiento (es decir, alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol). Un experimentador que no conocía las condiciones del tratamiento observó y calificó la severidad de convulsiones de todas las ratas 120 minutos después de la administración de la dosis y también tomó nota de cualesquier efectos del comportamiento. Al concluir el período de observación de comportamientos, se administró una inyección de 3 ml de solución de Ringer lactada a todas las ratas supervivientes para reemplazar la pérdida de líquidos inducida por el estado epiléptico.

La dosis de cada uno de los compuestos de investigación (alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol) varió en grupos de diez ratas hasta que se establecieron los últimos dos puntos entre los límites de protección de 100% (sin ataques convulsivos adicionales después de 10 minutos de la administración de la dosis) y protección de 0%. La dosis del fármaco requerida para producir la variable principal deseada en 50% de los animales (ED50 o TD50) y el 95% de intervalo de confianza se calcula con un programa computacional basado en el método Probit (Análisis Finney DJ. Probit. Cambridge University Press. 1971). La evaluación de respuesta de la dosis generalmente requiere hasta 5 grupos de tratamiento por compuesto de investigación, para un total de 50 ratas por compuesto. Por lo tanto, se pueden usar hasta 150 ratas para a cuantificación de los compuestos de investigación (alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol), y también hay un grupo de tratamiento de vehículo (n = 10), de modo tal que el número total de roedores en el Estudio 1 es 160. Todos los animales en el estudio se retienen durante 23 horas después de completar el estudio para evaluar el cambio de peso. Las dosis administradas para alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol son 0.5 mg/kg, 2 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg o 20 mg/kg.

Obtención de muestras farmacocinéticas: Se puede obtener cerebros y plasma para la evaluación de una cohorte satélite de ratas para cada dosis (n = 3 ratas/dosis/compuesto; hasta 45 ratas en total). El plasma se obtuvo de sangre del tronco después del centrifugado de 10,000xg durante 10 minutos a 4° c. El anticoagulante es heparina de litio. Los cerebros se congelan instantáneamente en hielo seco. Todas las muestras se almacenan a -20° C. La cronología del procedimiento de prueba se establece en la FIG. 2.

Las curvas de respuesta de la dosis se construyen y expresan como ED50 (intervalos de confianza de 95%) calculadas para cada compuesto de investigación (alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol) administrado 30 minutos después del primer ataque convulsivo observado. En casos donde los datos no permiten el cálculo de un ED50 (95% de intervalo de confianza de 95%) debido a la falta de eficacia, se observa la dosis más alta probada. También se registran medidas adicionales de efectos, por ejemplo, incapacidad motora, cambio de peso después del estado epiléptico o supervivencia del estado epiléptico durante 24 horas durante los estudios para todas las condiciones de tratamiento.

10 **Tabla 2.** Resultados generales de supervivencia y protección

Compuesto (dosis, mg/kg)	Protección (incluye ratas PK)	Supervivencia de 24 horas (excluye ratas PK)
VEH (40% HPBCD)	0/13 (0%)	8/11 [#] (72%)
ALLO (0.5 mg/kg)	0/13 (0%)	6/10 (60%)
GBD (0.5 mg/kg)	2/13 (15%)	7/10 (70%)
GNX (0.5 mg/kg)	0/13 (0%)	6/10 (60%)
ALLO (2 mg/kg)	0/13 (0%)	7/10 (70%)
GBD (2 mg/kg)	0/13 (0%)	8/10 (80%)
GNX (2 mg/kg)	0/13 (0%)	8/10 (80%)
ALLO (5 mg/kg)	0/13 (0%)	7/9 (72%)
GBD (5 mg/kg)	0/13 (0%)	6/11 [#] (55%)
GNX (5 mg/kg)	0/13 (0%)	7/10 (70%)
ALLO (10 mg/kg)	2/13 (15%)	9/10 (90%)
GBD (10 mg/kg)	0/13 (0%)	10/10 (100%)*
GNX (10 mg/kg)	1/13 (7.7%)	9/10 (90%)
ALLO (20 mg/kg)	1/13 (7.7%)	9/10 (90%)
GBD (20 mg/kg)	0/13 (0%)	7/9 (78%)
GNX (20 mg/kg)	4/13 (30.8%)*	9/10 (90%)

* Significativamente diferente de VEH, $p < 0.05$

Muerte espontánea durante el estado epiléptico en ratas del grupo PK 110 minutos después del inicio del estado epiléptico, pero la muestra se obtuvo.

La FIG. 3 es una gráfica de barras que representa el porcentaje protegido frente a la dosis con respecto a alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol. La FIG. 4 es una gráfica de barras que representa los resultados de supervivencia de 24 horas con base en la dosis con respecto a alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol. La FIG. 5 es una gráfica de barras que muestra el número de convulsiones observadas frente a la dosis. La FIG. 6A es una gráfica de barras que muestra cambios del peso corporal 24 horas después del estado epiléptico como una función de porcentaje de pérdida frente a la dosis. La FIG. 6B es una gráfica de barras que muestra la pérdida de peso corporal en 24 horas para grupos de dosis de 0.5 mg/kg. La evaluación de respuesta de la dosis del tratamiento durante el estado epiléptico resistente a benzodiazepina sugiere la eficacia dependiente de la dosis de ganaxalona (i.p.) – mejora significativa ($p < 0.02$) en protección a 20 mg/kg. Potencial para el perfil de respuesta U invertida de gaboxadol (i.p.) – $p = 0.071$ a 0.5 mg/kg. Se mostraron mejoras significativas en supervivencia de 24 horas en ratas tratadas con gabaxodol. (10 mg/kg).

Ejemplo 4

Estudio prospecto de la caracterización de la capacidad de alopregnanolona, ganaxalona y gaboxadol para el estado epiléptico resistente a benzodiazepina de bloque.

Los estudios iniciales de respuesta de dosis con la administración intraperitoneal (i.p.) de alopregnanolona (ALLO), ganaxalona (GNX) y gaboxadol (GBD) sugieren la posibilidad de eficacia contra el estado epiléptico resistente a benzodiazepina (Ejemplo 3). Este estudio evaluará la posibilidad de actividad sinérgica de gaboxadol con alopregnanolona, ganaxalona o la benzodiazepina, lorazepam (LZP), contra el estado epiléptico resistente a benzodiazepina en el modelo Li-Pilo en ratas. Específicamente, gaboxadol a dosis bajas (por ejemplo, 0.5 mg/kg) se administrará en combinación con una dosis fija de alopregnanolona, ganaxalona o lorazepam. Las dosis de alopregnanolona y ganaxalona serán las que se determinó previamente que confieren el efecto anticonvulsivo en el Ejemplo 3 (Tabla 2). La dosis de lorazepam será de 2 mg/kg (Walton and Treiman. 1990. *Neurology* 40: 990-994 1990). También se evaluará la actividad de cada compuesto sola. Se incluirá un grupo de tratamiento con vehículo. A 30 minutos después de la aparición del estado epiléptico, se administrará i.p.

una dosis única de cada dosis o combinación de dosis (Tabla 3) a ratas ($n = 13/\text{grupo}$). Se observará a las ratas en busca de la presencia o ausencia de actividad convulsiva adicional.

Tabla 3. Compuestos de investigación y combinaciones a ser evaluados (n = 13 ratas / grupo de tratamiento con n = 3 ratas sacrificadas para análisis PK).

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis (todas i.p.)</u>
GBD	0.25 mg/kg
GBD	0.5 mg/kg
ALLO	10 mg/kg
GNX	20 mg/kg
GNX	30 mg/kg
LZP	2 mg/kg
GBD + ALLO	0.5 mg/kg + 10 mg/kg
GBD + GNX	0.5 mg/kg + 20 mg/kg
GBD + LZP	0.5 mg/kg + 2 mg/kg
VEH	40% HPβCD

5 Veinticuatro horas antes de la administración de pilocarpina quimioconvulsiva, las ratas Sprague Dawley (n = 13 veces o tratamiento/grupo, 100-125 g a la llegada de Charles River Laboratories) se tratarán sistemáticamente con cloruro de litio (127 mg/kg; intraperitoneal (i.p.)). El día siguiente, las ratas recibirán clorhidrato de pilocarpina (50 mg/kg; i.p.) y se vigilarán atentamente en busca de la presencia o ausencia de actividad de

10 ataques convulsivos. La administración de pilocarpina induce convulsiones del comportamiento dentro de 15 a 20 minutos y se excluirá del estudio a todas las ratas que no muestren actividad de ataques convulsivos en un plazo de 45 minutos de la administración de pilocarpina. El día del estudio, se evaluará la capacidad de cada compuesto de investigación (alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol) o el vehículo (VEH) para detener el estado

15 epiléptico convulsivo en el modelo Li-Pilo del estado epiléptico como se destaca en la Tabla 3 con la administración 30 minutos después de la primera convulsión observada. Durante todo el estudio, el experimentador que lleve a cabo las observaciones de comportamiento no conocerá las condiciones del tratamiento (por ejemplo, alopregnanolona, ganaxalona o gaboxadol). Un experimentador que no conoce las condiciones del tratamiento observará y

20 calificará la severidad de convulsiones de todas las ratas durante 120 minutos después de la administración de la dosis y también tomará nota de cualesquier efectos del comportamiento. Al concluir el período de observación de comportamientos, se administrará una inyección de

3 ml de solución de Ringer lactada a todas las ratas supervivientes para reemplazar la pérdida de líquidos inducida por el estado epiléptico.

Se administrará a las ratas la dosis de cada uno de los compuestos de investigación ($n = 13/\text{dosis del compuesto}$; Tabla 3), para un total de 130 ratas. Se anticipa una tasa de 15% sin respuesta para las ratas tratadas previamente con Li-Cl, pero que no desarrollan estado epiléptico convulsivo en el período de 45 minutos. Por lo tanto, se usarán hasta 150 ratas para este estudio, el cual incluye posibles no respondedoras. Se retendrá a todos los animales del estudio 24 horas después de completar el estudio para evaluar el cambio de peso, así como la apariencia general del comportamiento en ese período (por ejemplo, letárgico/activo). Un investigador que no conoce la condición del tratamiento evaluará la apariencia del comportamiento.

Obtención de muestras farmacocinéticas: Se obtendrán cerebros y plasma para la evaluación de una cohorte de ratas para cada dosis ($n = 3 \text{ ratas/dosis/compuesto}$). Se aislará el plasma de la sangre del tronco después del centrifugado de $10,000\times g$ durante 10 minutos a 4°C . El anticoagulante será heparina de litio. Los cerebros se congelarán instantáneamente en hielo seco. La cronología del procedimiento de prueba se establece en la FIG. 7.

Aquellos expertos en el arte reconocerán, o podrán determinar utilizando solo la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las modalidades específicas descritas en el presente documento. Dichos equivalentes tienen la finalidad de ser abarcados por las declaraciones

